Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pralsetinib (GAVRETO®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

RET-Fusions-positives, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 8
Abkürzungsverzeichnis 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.2 Methodik 19
4.2.1 Fragestellung 19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 22
4.2.3 Informationsbeschaffung 25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 33
Patientencharakteristika 34
4.2.5.3 Meta-Analysen 40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 42
Übersicht über die Subgruppen 42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 52
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 53
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 57
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 57

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 61
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 63
4.3.2 Weitere Unterlagen 64
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 64
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 64
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 64
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 65
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 65
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 68
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 68
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 68
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 68
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 68
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 69
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 69
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 71
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 71
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 71
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 71
4.3.2.3.1.1 Studien des Pharmazeutischen Unternehmers 72
4.3.2.3.1.2 Studien aus der Bibliographischen Literatursuche 73
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 75
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite 75
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten 76
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 77
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 77
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 93
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 94
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen 95
4.3.2.3.3.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 100
4.3.2.3.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 105
4.3.2.3.3.4 EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen 110
4.3.2.3.3.5 EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 122
4.3.2.3.3.6 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 132
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 145
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 145
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 145
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 145
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 148
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 153

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 154
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 154
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 154
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 154
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 155
4.6 Referenzliste 156
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....164
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 170
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....173
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 175
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 181
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 233
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen.....253

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 15

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 24

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 25

Tabelle 4-4: Übersicht der in Anhang 4-G dargestellten Subgruppen 43

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 60

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 62

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 63

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 65

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 65
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 66
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 66
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche....67
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 69
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien....69
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 70
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....70
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....73
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....75
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....76
Tabelle 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....78
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....80
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Effektivitätspopulation, Datenschnitt: 06. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-37: Datenschnitte der ARROW-Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....86
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin aus der Studie IMpower 132 und dem zu bewertenden Arzneimittel Pralsetinib bei behandlungs-naiven Patienten....93
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....94
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....94

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....95

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....96

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..96

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....99

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Objektiver Ansprechrate und Dauer des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....100

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....101

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das BICR in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....102

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch den Prüfarzt in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....103

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch das BICR (nach EMA Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....103

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen....105

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....106

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch das BICR (nach EMA Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....109

Tabelle 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....110

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....111

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Symptomatik in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....112

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30); 10-Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-58: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EORTC QLQ-C30); 10-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit (Ereignis „Krankheitsprogression“ ausgeschlossen) in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-65: Ergebnisse für UE Grad ≥ 3, nach SOC und PT die bei mindestens 5 % der Patienten innerhalb der ARROW-Studie auftraten (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-68: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der ARROW-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 154

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARROW 182

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower 132 215

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARROW (NCT03037385) 234

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Abbildung 4-4: Studiendesign ARROW Phase I und Phase II 84

Abbildung 4-5: Analysepopulationen in der ARROW-Studie (Datenschnitt 06. November 2020) 88

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin; PP) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin; PP) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Abbildung 4-11: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Schmerzen) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Abbildung 4-12: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Dyspnoe) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Abbildung 4-13: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Schlafstörungen) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Abbildung 4-14: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Fatigue) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Abbildung 4-15: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Diarrhoe) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Abbildung 4-16: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Übelkeit und Erbrechen) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..119

Abbildung 4-17: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Appetitverlust) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Abbildung 4-18: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Obstipation) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Abbildung 4-19: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Abbildung 4-20: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Körperliche Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....127

Abbildung 4-21: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Rollenfunktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....128

Abbildung 4-22: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Emotionale Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....129

Abbildung 4-23: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Kognitive Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....130

Abbildung 4-24: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Soziale Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....131

Abbildung 4-25: Patientenfluss der ARROW-Studie (Datenschnitt 18. November 2019)....213

Abbildung 4-26: Patientenfluss der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020).....214

Abbildung 4-27: Patientenfluss der IMpower 132-Studie (Datenschnitt 22. Mai 2018) 232

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
APP	Carboplatin oder Cisplatin plus Atezolizumab
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BICR	Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded independent central review)
CBR	Klinische Nutzenquote (Clinical Benefit Rate)
CCOD	Klinischer Stichtag (Clinical Cut-Off Date)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRISP	Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients
CSR	Studienbericht (Clinical study report)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOD	Einschluss Stichtag (Enrollment Cut-Off Date)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial lung disease)
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
ITT	Intention to treat

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary thyroid cancer)
MTD	Maximal tolerierte Dosis (Maximum tolerated dose)
NDA	New Drug Application
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
PP	Carboplatin oder Cisplatin plus Pemetrexed
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO-Population	Patient reported outcome Population
PT	Preferred Term
QD	Einmal täglich (once daily)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during transfection
ROS1	C-Ros Oncogene 1
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SOP	Standardarbeitsanweisung (Standard operating procedure)
SUE	Schwerwiegendes UE
TPS	Tumor Proportion Score
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

ZNS	Zentralnervensystem
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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pralsetinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Rearranged during transfection (RET)-Fusions-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, erhoben in der ARROW-Studie.

Datenquellen

In der systematischen Literaturrecherche wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten randomisierten kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trial) identifiziert.

Die Fragestellung wird basierend auf Daten der ARROW-Zulassungsstudie beantwortet. ARROW ist eine multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Pralsetinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC, medullary thyroid cancer) und anderen soliden Tumoren mit RET-Alteration.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion für die Nutzenbewertung geeigneter Studien erfolgte nach den Kriterien, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Pralsetinib als Monotherapie: 400 mg einmal täglich.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	<u>Nicht vorbehandelte Patienten:</u> • Pembrolizumab • Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie <u>Vorbehandelte Patienten:</u> • Pemetrexed • Nivolumab • Pembrolizumab • Atezolizumab • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium				

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

Die Aussagekraft der Nachweise wurde auf Basis der Studienberichte und den Vorgaben der Verfahrensordnung bewertet. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nach den Vorgaben in Anhang 4-F sind aufgrund des einarmigen Studiendesigns nur bedingt anwendbar.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate [Objective Response Rate - ORR] und Dauer des Ansprechens [Duration of Response - DOR]), Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival - PFS), Symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire [EORTC QLQ-C30]) sowie Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt. Das Studiendesign und die Durchführung der Studie sind im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Vergleich mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin (Vergleichsarm IMpower 132-Studie)

Um die Effektivität der Therapie mit Pralsetinib bei behandlungs-naiven RET-Fusions-positiven Patienten im Vergleich zu einer nicht molekular-stratifizierten Therapie zu untersuchen, erfolgte ein Vergleich mit der Kombinationschemotherapie Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin als eine der möglichen Therapieoptionen. Hierfür wurde aus den Roche-gesponsorten Studien die Studie IMpower 132 als geeignet identifiziert. Da für diese Studie patientenindividuelle Daten vorlagen, konnte ein Propensity Score Matching mit Adjustierung für die Kovariablen Alter, Geschlecht, Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen, Eastern Cooperative Oncolgy Group Performance Status (ECOG PS), Ethnie, Histologie und Raucherstatus durchgeführt werden. Hier zeigte sich für PFS und OS ein klinisch relevanter Vorteil für Pralsetinib. Sowohl das Gesamt- als auch das Progressionsfreie Überleben wurden durch Pralsetinib mit einer Hazard Ratio von 0,48 (95 %-KI: [0,23; 0,99]) bzw. 0,40 (95 %-KI: [0,27; 0,61]) gegenüber einer Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin signifikant verbessert. Dieser Vergleich beruht auf der literaturgestützten Annahme einer nicht vorhandenen bzw. nur geringen prognostischen Relevanz der RET-Fusion (1–7). Da die fehlende Adjustierung für die RET-Fusion gleichzeitig eine Limitation dieser Analyse darstellt, werden die Ergebnisse aus dem Propensity Score Matching-Verfahren als ergänzende Evidenz dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben in der ARROW-Studie ist noch nicht erreicht. 24,5 % der Patienten (n = 57) waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 06. November 2020 verstorben. Die Überlebensrate lag nach 6 Monaten bei 87,6 % und nach 12 Monaten bei 76,0 %. Die mediane Beobachtungszeit betrug dabei 17,1 Monate.

Daten aus dem Vergleich anhand des Propensity Score Matching-Verfahrens zeigen einen vorteilhaften Effekt von Pralsetinib gegenüber einer nicht zielgerichteten Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin bei behandlungs-naiven Patienten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Tumoransprechen

Für 64,4 % (95 %-KI: [58,0; 70,2]) der Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der ARROW-Studie konnte ein Objektives Ansprechen nachgewiesen werden, das im Median 22,3 Monate (95 %-KI: [14,7; n.e.]) anhielt.

Durch die Verringerung der Tumorlast kann eine Tumorprogression und die damit einhergehende Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden (8, 9). Eine unzureichende Tumorkontrolle geht einher mit zunehmenden unspezifischen und Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Husten, Dysphagie, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust und Fieber, die für die Patienten häufig eine hohe Belastung darstellen und ihre Lebensqualität reduzieren (10, 11).

Für den Endpunkt Tumoransprechen wird daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Progressionsfreies Überleben

Unter Pralsetinib zeigte sich mehr als 16 Monate lang kein Fortschreiten des NSCLC (medianes PFS 16,4 Monate (95 %-KI: [11,0; 24,1])).

Ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression ist ein vorrangiges Therapieziel im Anwendungsgebiet (8). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen Patienten mit NSCLC zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (12). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

Daten aus dem Vergleich anhand des Propensity Score Matching-Verfahrens zeigen einen vorteilhaften Effekt von Pralsetinib gegenüber einer nicht zielgerichteten Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin bei behandlungs-naiven Patienten.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Die Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt eine im Anwendungsgebiet erwartete Symptomatik. Die Darstellungen der Mittelwertskurven der jeweiligen Symptomskala zeigen, dass es zeitnah zu einer Verbesserung der Symptomatik (Abnahme der Werte) in den meisten Domänen kommt, die zudem über die dokumentierten Wochen stabil beibehalten wird.

Für Pralsetinib lässt sich aufgrund der Daten der einarmigen Studie bezüglich der Symptomatik kein Zusatznutzen ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Die Darstellung der Mittelwertskurven zeigt, dass es zeitnah zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Anstieg der Werte) in allen Domänen kommt, die zudem über die dokumentierten Wochen stabil beibehalten wird.

Für Pralsetinib lässt sich aufgrund der Daten der einarmigen Studie bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Zusatznutzen ableiten.

Verträglichkeit

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die den Patienten belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse (UE) sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation und dem gleichzeitigen Nutzen der Behandlung bewertet werden. Hypertonien, Infektionen, und Zytopenien sind UE, die im Laufe der Studie häufig und auch als UE höherer Grade auftraten. Der Großteil der Patienten konnte die Therapie mit Pralsetinib bei Auftreten eines UE jedoch fortsetzen und brach diese im Verlauf der Studie nicht ab (83,9 %). A priori definierte UE von besonderem Interesse (AESI) waren zum größten Teil von milder Ausprägung.

Insgesamt zeigt sich unter Pralsetinib ein erwartbares und gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Für Pralsetinib lässt sich bezüglich der Verträglichkeit weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Pralsetinib stellt als neuer, hochselektiver, oral verfügbarer RET-Inhibitor eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Therapieoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patienten mit fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Dabei ist Pralsetinib sowohl für behandlungs-naive als auch vorbehandelte Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eine relevante Therapieoption. Für die Versorgung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie handelt es sich bei Pralsetinib derzeit um die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption.

Basierend auf den positiven Effekten bei den Morbiditätsendpunkten ORR und PFS sowie dem Mortalitätsendpunkt OS ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil **in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pralsetinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit, erhoben in der ARROW-Studie.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, diese Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren.

Patientenpopulation

Pralsetinib ist laut Fachinformation angezeigt als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Intervention

Laut Fachinformation werden 400 mg Pralsetinib jeweils einmal täglich oral verabreicht. Die Behandlung mit Pralsetinib erfolgt bis zu einer Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

1. bei nicht vorbehandelten Patienten
   a) Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 % (Programmed Death-Ligand 1- [PD-L1] Expression)
      - Pembrolizumab

   b) TPS < 50 % (PD-L1-Expression)
      - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

      oder

      - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

      oder

      - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

      oder

      - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

2. bei vorbehandelten Patienten
   - Pemetrexed (bei PD-L1 negativen Tumoren)

     oder

   - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (bei PD-L1 negativen Tumoren)

     oder

   - Pembrolizumab (bei TPS ≥ 1 % (PD-L1-Expression))

     oder

   - Nivolumab

     oder

   - Atezolizumab

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens)
- Progressionsfreies Überleben
- Patientenberichtete Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Verträglichkeit

- Generelle Verträglichkeit
- Spezifische Verträglichkeit

Studientypen

Für Pralsetinib sollen zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit Studien der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

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.

Beim Einschluss von Studien für die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Patientenpopulation: Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Pralsetinib gemäß Zulassungsstatus im Indikationsgebiet NSCLC (zugelassene Dosierung und Formulierung).

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:

  - Für nicht vorbehandelte Patienten: Einsatz der Wirkstoffe Pembrolizumab als Monotherapie, Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin

  - Für vorbehandelte Patienten: Einsatz der Wirkstoffe Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib.

- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Diese sind in folgende Kategorien eingeteilt: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit.

- Studientyp: Studien absteigenden Evidenzgrades.

- Publikationstyp: Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag.

Kriterien für den Einschluss von Studien für RCT

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen. Da die Behandlung mit Pralsetinib laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität erfolgt, werden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen.

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Pralsetinib als Monotherapie: 400 mg einmal täglich.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	<u>Nicht vorbehandelte Patienten:</u> • Pembrolizumab • Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie <u>Vorbehandelte Patienten:</u> • Pemetrexed • Nivolumab • Pembrolizumab • Atezolizumab • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT).	A5	Die Studie ist kein RCT.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium				

Kriterien für den Einschluss von Studien für weitere Untersuchungen

In der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Studie identifiziert werden. Daher wurde eine weitere systematische Recherche durchgeführt, um geeignete klinische Studien für weitere Untersuchungen zu identifizieren.

Die für die Selektion geeigneter Studien für weitere Untersuchungen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Pralsetinib als Monotherapie: 400 mg einmal täglich.	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Vergleichsintervention	E3	Keine Einschränkungen	A3	
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Interventionelle Studien / klinische Prüfungen, welche Daten für Wirksamkeit und Sicherheit erheben.	A5	Der Studientyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	A6	Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium				

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. RCT), 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.

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pralsetinib in der Indikation RET-Fusions-positives, fortgeschrittenes NSCLC zu identifizieren, wurde am 04.10.2021 eine systematische,

bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 (13) verwendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der World Health Organization (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/arzneimittel-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.

Zur Identifikation relevanter Studien wurden am 04.10.2021 entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA clinical Data) und das Arzneimittel-Informationssystem AMIS nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Pralsetinib im Anwendungsgebiet durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Website des G-BA wurde am 04.10.2021 eine Suche nach Einträgen zu bereits identifizierten Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA wurden gesichtet und auf ihre Relevanz geprüft. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

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

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Treffer der bibliographischen Literatursuche sowie der Suche in Studienregistern von zwei Personen unabhängig selektiert. Diskrepanzen zur Einschätzung der Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge zwischen den beiden Begutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Entscheidungen wurden auf Basis der in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellten Kriterien getroffen.

Als einzig relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die ARROW-Studie (NCT03037385) identifiziert.

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des Intention to treat (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.

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargestellten Fragestellungen und Kriterien bilden, sofern zutreffend, die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Es wurden hierbei, sofern zutreffend, folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde 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. Eine relevante Verzerrung liegt vor, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Im Anschluss erfolgte zudem auch die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte. Auch das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte wurde als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Ein „niedriges“ Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Wird das Verzerrungspotenzials eines Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ eingestuft, wird dies in der Bewertung berücksichtigt. In diesem Fall werden nach Möglichkeit Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 RCT mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b – 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND-[3])- bzw. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements[4] 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Es wurden für alle eingeschlossenen Studien Informationen zu den CONSORT-Items 2b – 14 aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der ARROW-Studie zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

1. Demographische und allgemeine Charakteristika
    - Alter
    - Geschlecht
    - Ethnische Zugehörigkeit
    - Geographische Region
    - Raucherstatus bei Screening
2. Krankheitsspezifische Charakteristika
    - ECOG PS
    - Tumor-Stadium bei Screening
    - ZNS-Metastasierung
    - NSCLC Histologie
    - RET-Fusionspartner
    - Vorherige antineoplastische Therapien
    - Anzahl früherer antineoplastischer systemischer Therapielinien

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen VerfO des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (14).

Die Darstellung der Ergebnisse im vorliegenden Dossier basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Tumoransprechen (ORR, DOR)
  - Progressionsfreies Überleben
  - Patientenberichtete Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

<u>Gesamtüberleben (OS)</u>

Der Endpunkt OS erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod jedweder Ursache und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung überleben. Gemäß IQWiG gilt als patientenrelevant, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt (15). Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter, patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend ist der Endpunkt OS unmittelbar patientenrelevant.

Morbidität

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pralsetinib in der Kategorie Morbidität werden die Ergebnisse der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Endpunkte zur Symptomatik herangezogen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im Vordergrund der Therapie mit Pralsetinib steht ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression (8). Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Infolge einer Progression wird zudem eine Umstellung der Therapie erforderlich, welche wiederum zu Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Aus diesem Grund bewertet die EMA PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (16). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte (17). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen Patienten mit NSCLC zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (12). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums. Es ist im Kontext von Progressionsfreiem Überleben und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Somit ist das Tumoransprechen patientenrelevant. Im vorliegenden Dossier wird das Tumoransprechen anhand der Endpunkte ORR und DOR gemessen.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die ORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der systemischen Therapie zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast (18). Dadurch kann eine Tumorprogression verzögert werden (8). Gleichzeitig ist die ORR ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden kann (9). Eine unzureichende Tumorkontrolle geht einher mit zunehmenden unspezifischen und Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Husten, Dysphagie, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust und Fieber, die für die Patienten häufig eine hohe Belastung darstellen und ihre Lebensqualität reduzieren (10, 11). Hingegen wird die Stabilisierung des Tumors von Patienten als positiv empfunden (19).

Dauer des Ansprechens (DOR)

Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumoransprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern (9). Neben der Lebenszeitverlängerung ist das Therapieziel bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC vor allem eine Reduktion der tumorbedingten Symptome und der möglichst lange Erhalt der Lebensqualität (20). Eine möglichst lange DOR ist für die Patienten relevant, um ihren Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu erhalten.

Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Therapieeffekt (21). Die Beurteilung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant (14, 15). Das zur Bewertung der Symptomatik verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden (22–24). Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (25, 26).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, IQWiG-Methodenpapier und G-BA-Verfahrensordnung als patientenrelevant (14, 15). Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden (15). Diese Anforderung ist für den EORTC QLQ-C30 erfüllt. Das Instrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden (22–24). Veränderungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (25, 27).

Verträglichkeit

UE sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die den Patienten belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation bewertet werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind zudem in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die vom

Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit beispielsweise nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Generelle Verträglichkeit

Die generelle Verträglichkeit wird mit folgenden Endpunkten dargestellt:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad 1/2
- Patienten mit UE Grad 1
- Patienten mit UE Grad 2
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit (schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis) SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Die Auswertungen der Verträglichkeit nach System Organ Class (SOC)/Preferred Term (PT) nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.1) finden sich in Anhang 4-G.

Spezifische Verträglichkeit

AESI werden basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um eine enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse laut Einschätzung der EMA für die Bewertung des Sicherheitsprofils der Substanz essenziell ist.

Folgende UE von besonderem Interesse wurden definiert und werden hier dargestellt:

- Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD)
- Hypertonie
- Hämorrhagische Ereignisse

- Erhöhte Transaminasewerte
- QT-Verlängerung

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (14, 15, 21).

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse der ARROW-Studie werden generell durch geeignete Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95 %-KI dargestellt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, wurden weder Behandlungsarm noch Stratifizierungsfaktoren in das statistische Modell der Punktschätzer einbezogen. Grundsätzlich basiert die Darstellung der Ergebnisse im Nutzendossier auf der Gesamtpopulation und entspricht damit dem zugelassenen, Therapielinien-unabhängigen Anwendungsgebiet. Für die Endpunkte der Mortalität, Morbidität und der Lebensqualität werden die Ergebnisse aus Gründen der Transparenz zusätzlich separat für behandlungs-naive und vorbehandelte Patienten dargestellt. Für die Analysen zur Verträglichkeit werden aus Gründen der Transparenz zusätzlich Subgruppen-Analysen nach Anzahl der Therapielinien (0, 1, ≥ 2) dargestellt.

Time-to-Event-Analysen

Für die Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) erstellt. Zudem wird das 50 % Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigem 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt.

Analyse binärer Endpunkte

Die binären Endpunkte werden als Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Die Veränderungen der Subskalen des EORTC QLQ-C30 werden mittels Häufigkeitsanalysen auf Basis von validierten oder etablierten Schwellenwerten (Minimal important difference, MID) dargestellt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte werden durch die Anzahl und den Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt.

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[5] 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[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend, da nur eine Studie zum Ableiten des Zusatznutzens herangezogen wird.

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.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der ARROW-Studie wurden Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Die Operationalisierung wird in Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben.

Um den Einfluss des Bewertungsgremiums auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die ORR durch den Prüfarzt bewertet wurde.

Um die Robustheit der Ergebnisse zur Symptomatik und zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) einschätzen zu können, wurde für die klinisch relevante Veränderung eine Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 15 Punkten 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.

Übersicht über die Subgruppen

Für die Ableitung eines Zusatznutzens wird auf Subgruppenanalysen verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind.

Aus Vollständigkeitsgründen werden für die folgenden Subgruppen Analysen zu allen Endpunkten in Anhang 4-G dargestellt:

Tabelle 4-4: Übersicht der in Anhang 4-G dargestellten Subgruppen

Subgruppe	Ausprägungen	a priori/post hoc
Geschlecht	Männlich	A priori
	Weiblich	
Alter	< 65 Jahre	A priori
	≥ 65 Jahre	
ECOG PS	0	Post hoc
	1	
	2	
Geographische Region	Europa	A priori
	Asien	
	USA	
Ethnische Zugehörigkeit	Asiatisch	A priori
	Nicht-Asiatisch	
	Unbekannt	
Anzahl antineoplastischer systemischer Vortherapien I [1]	0	Post hoc
	1	
	≥ 2	
Anzahl antineoplastischer systemischer Vortherapien II [2]	1	Post hoc
	≥ 2	

[1] Subgruppe wurde nur für Analyse der Verträglichkeit verwendet
[2] Subgruppe wurde für Analyse der Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität nur für vorbehandelten Patienten verwendet
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten

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

sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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.*

Wie aus der in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellten bibliographischen Literaturrecherche hervorgeht, existieren bislang keine Ergebnisse direkt vergleichender Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Pralsetinib und einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Weiterhin liegen auch keine geeigneten Studien oder Registerdaten vor, die einen indirekten Vergleich bei RET-Fusions-positiven Patienten mit NSCLC erlauben. Dies ist hauptsächlich durch die geringe Testrate bzw. Dokumentation des RET-Fusionsstatus bei Patienten, die mit nicht molekular-stratifizierten Vergleichstherapien behandelt wurden, bedingt. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, wurde jedoch als unterstützende Evidenz ein Propensity Score-Matching für eine der möglichen Standardtherapien (Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin) mit einer nicht nach Treiber-Alterationen selektionierten Patientenkohorte aus der Studie IMpower 132 durchgeführt. In dieser klinischen Phase III-Studie liegen für die Endpunkte OS und PFS geeignete, patientenindividuelle Daten für einen Vergleich vor. Dieses Vorgehen stellt eine Option dar, wie trotz fehlender Daten bei neuen Indikationen in dem Bereich NSCLC mit seltener Treiber-Alteration dennoch ein Vergleich zur Unterstützung der Evidenz einarmiger Phase I/II-Studien durchgeführt werden kann.

Da es sich bei ARROW um eine nicht kontrollierte Studie handelt, war es nicht möglich, einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparators durchzuführen. Daher werden Vergleiche in Form von Propensity Score Analysen sowie naive Vergleiche (ohne jegliche Adjustierung) als ergänzende Evidenz im vorliegenden Dossier verwendet.

Die Zuteilung der Patienten in den Vergleichen zur entsprechenden Behandlung bzw. Kohorte erfolgte nicht über Randomisierung. Daher musste geprüft werden, ob relevante Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf die Endpunkte OS oder PFS haben könnten, zwischen den Kohorten gleich verteilt sind. Imbalancen können potenziell zu einer Verzerrung im Behandlungseffekt führen, so dass Adjustierungen für die relevanten Faktoren notwendig sein können. Anerkannte Modelle dafür sind Propensity Score-Analysen. Hierbei werden

zunächst Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf die Endpunkte OS und PFS haben könnten, also prognostisch sind, identifiziert (sog. Confounder oder Kovariablen).

Propensity Score-Analysen

Der Propensity Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient der Therapie Pralsetinib zugeteilt wird, unter Einbeziehung der identifizierten Kovariablen der Patienten aus den Studien ARROW und IMpower 132. Dieser Propensity Score wurde für jeden Patienten in der IMpower 132-Studie mittels logistischer Regression und unter Anwendung der Maximum-Likelihood-Schätz-Methode berechnet (28, 29).

Anschließend wurde die Studienkohorte der IMpower 132 nach „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW) gewichtet. Hierbei entstand eine neue artifizielle Kohorte, die im Vergleich zur ARROW-Kohorte bezüglich aller identifizierten Kovariablen ausbalanciert ist. So konnte bzgl. jeder Kovariable eine gleiche Verteilung zwischen der neuen, nach IPTW-gewichteten Studienkohorte der IMpower 132 und der ARROW erreicht werden und damit der Einfluss der Confounder minimiert werden (30).

Um die oben genannten Vergleiche durchzuführen, wurde anschließend die durch Propensity Score-Analyse gewichtete Kohorte für den Vergleich mit der ARROW Studienkohorte verwendet.

Durch die Adjustierung mittels Propensity Score sind die identifizierten Kovariablen balanciert, so dass eine Schätzung des Effektes mit reduzierter Verzerrung zu erwarten ist. Im Gegensatz zur Randomisierung kann mit Hilfe dieser Methode nur bezüglich Confoundern balanciert werden, die sowohl bekannt sind als auch vollständig erhoben wurden. Somit besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass Effektschätzer durch unbekannte Confounder verzerrt sind.

Im Falle großer Effekte können die Ergebnisse solcher Vergleiche jedoch für die Herleitung eines Zusatznutzens verwendet werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus RCT, 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 4-5: 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**
AcceleRET Lung (NCT04222972)	Ja	Ja	laufend	Studienbeginn 24. Juli 2020. Geschätzte Dauer: 38 Monate	• Pralsetinib 400 mg, QD • Platin-basierte Chemotherapie nach Wahl des Arztes unter folgenden Optionen: *Nicht-Plattenepithel-Histologie:* Carboplatin oder Cisplatin / Pemetrexed; optional Pemetrexed Erhaltungstherapie Pembrolizumab / Carboplatin oder Cisplatin / Pemetrexed gefolgt von Pembrolizumab und optional Pemetrexed Erhaltungstherapie *Plattenepithel-histologie:* Carboplatin oder Cisplatin / Gemcitabin Pembrolizumab / Carboplatin / Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
QD: einmal täglich					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Informationen in Tabelle 4-5 ist der 04.10.2021. Für die laufende Studie AcceleRET Lung ist noch kein Studienbericht und keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt (Ausschlusskriterium 6). Daher wird diese Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (Tabelle 4-6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AcceleRET Lung NCT04222972	A6: Der Publikationstyp entspricht nicht den Einschlusskriterien.
A6: Ausschlusskriterium 6	

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

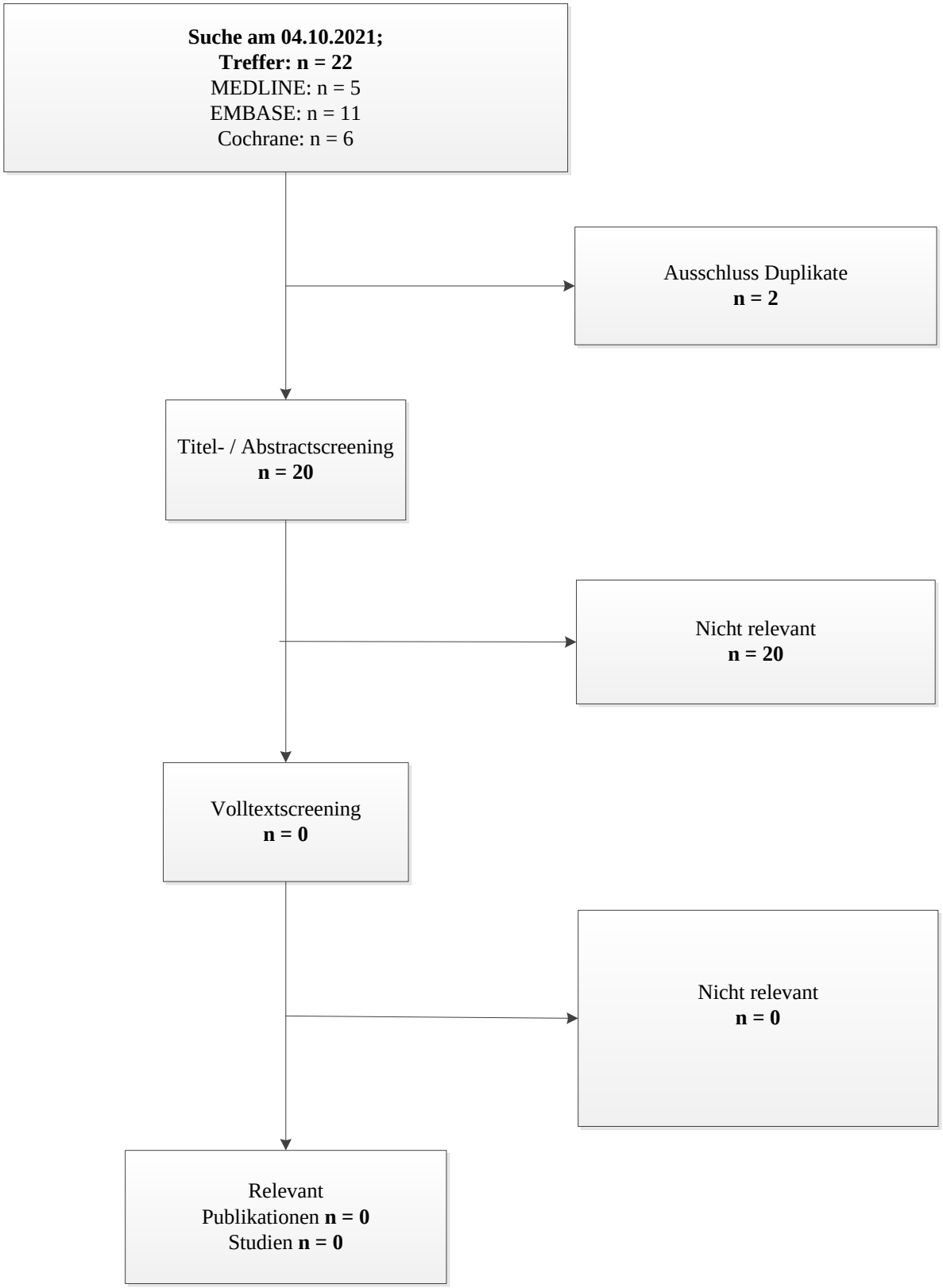


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Pralsetinib wurde am 04.10.2021 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurden keine relevanten RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie in dem Arzneimittel Informationssystem (AMIS) (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimitte-informationssystem/ index.html) nach Ergebnisberichten: Nicht zutreffend, da keine RCT gefunden wurden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 aus der Tabelle 4-7 ist der 04.10.2021 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP).

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 4-5) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studien aus der Suche auf der Website des G-BA: Die Webseite des G-BA wurde zu Pralsetinib durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 angegebenen Informationen bilden den Stand vom 04.10.2021 ab.

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

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.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene 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 Verlaufs-

beobachtungen 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 Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate 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 Common Terminology Criteria für Adverse Events (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 SOCs und PTs nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

6. 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 UE 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- 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 4-18: 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 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
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 UE 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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: 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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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

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

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

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (Weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-29: 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**
ARROW NCT03037385	Ja	Ja	laufend	Studienbeginn 17. März 2017. Geschätzte Dauer: 56 Monate	• <u>Phase 1:</u> Pralsetinib 30 – 600 mg, QD oder BID • <u>Phase 2:</u> Pralsetinib 400 mg, QD
QD: einmal täglich; BID: zweimal täglich;					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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 Informationen in Tabelle 4-29 ist der 04.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: 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**
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der Bibliographischen Literatursuche

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.

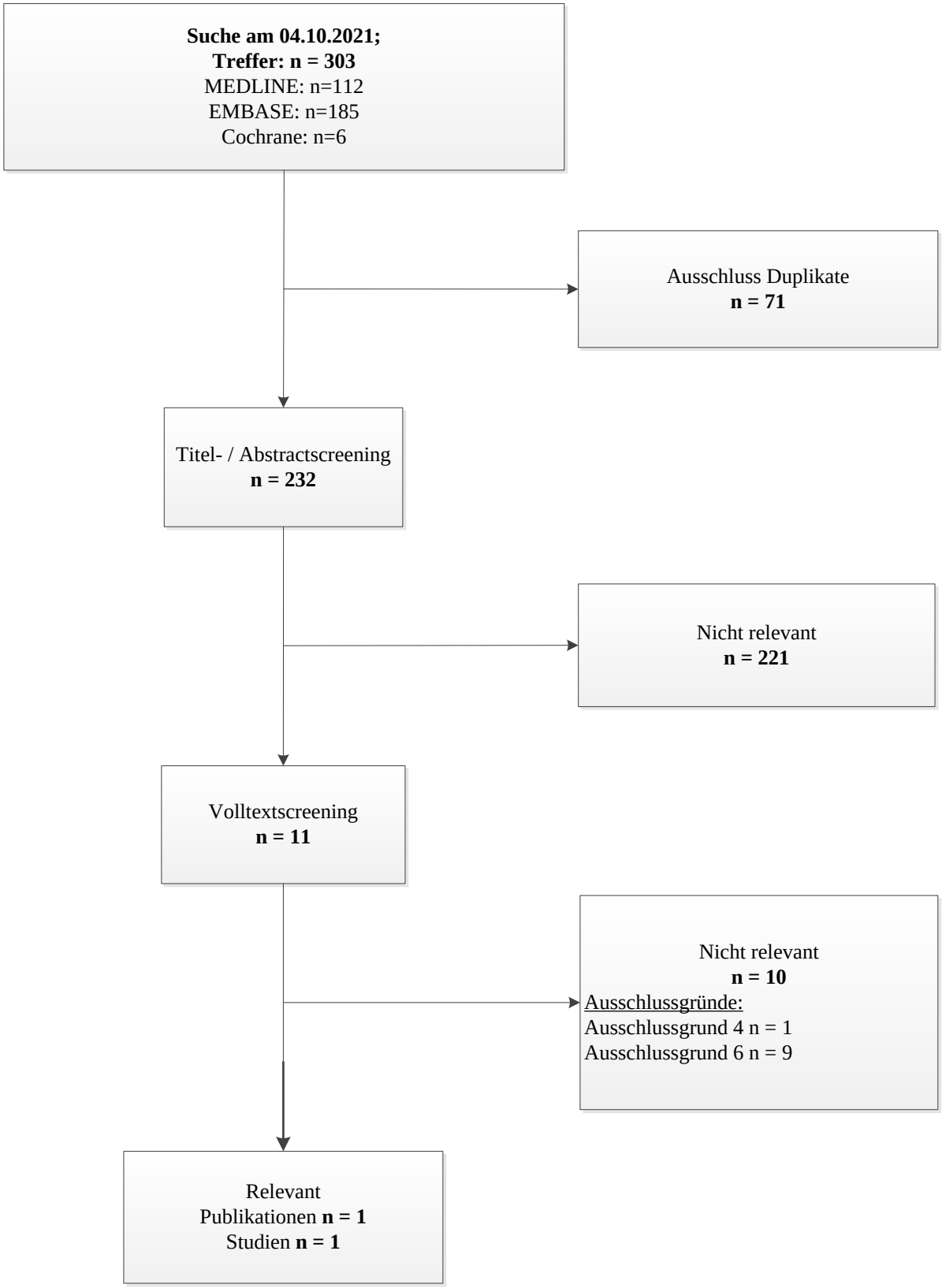


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es konnte die Studie ARROW anhand einer Publikation identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studienergebnisse werden im folgenden Abschnitt 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 4-5) 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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ARROW NCT03037385 2016-004390-41	ClinicalTrials.gov (31) EU-CTR (32) WHO ICTRP (33)	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 4-31 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 Informationen in Tabelle 4-31 ist der 04.10.2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

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 4-29) 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 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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 Informationen in Tabelle 4-32 ist der 04.10.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 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 4-33: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ARROW NCT03037385	ja	ja	nein	ja (34)	ja (31–33)	ja (35)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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 4-34: 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**
ARROW NCT03037385	Offene, multizentrische, internationale einarmige Phase I/II-Studie	Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, MTC und anderen RET-alterierten soliden Tumoren	**Phase I:** Dosiseskalation **Phase II:** Kontinuierliche, orale Gabe von 400 mg Pralsetinib einmal täglich in 4-wöchigen Zyklen	Studienstart: 17. März 2017 Datenschnitte: • 18. November 2019 (CSR) • 13. Februar 2020 (FDA) • 22. Mai 2020 (EMA) • 06. November 2020 (EMA) Letzter Patient, letzte Visite (geplant): Dezember 2021 Studienende (geplant): Februar 2024	86 Studienzentren in 13 Ländern: USA (22), Belgien (1), China (26), Frankreich (9), Deutschland (5), Hong Kong (1), Italien (4), Südkorea (4), Niederlande (2), Singapur (1), Spanien (5), Taiwan (2), UK (4)	**Phase I:** Primärziel**:** • Bestimmung der MTD • Bestimmung der RP2D • Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Ziele: • Bestimmung der ORR • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik • antineoplastischen Aktivität **Phase II:** Primärziele: • Bestimmung der ORR • Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Ziele: • DOR, CBR, DCR, PFS, OS in

	Abhängigkeit der Tumorart, dem RET-Status und/oder der Vortherapien •Bestimmung des RET-Status und Korrelation zwischen RET-Status und ORR, CBR, DOR, PFS, OS und DCR und sonstiger antineoplastischer Aktivität <u>Exploratorische Ziele:</u> • Änderungen der patientenberichteten Ergebnisse beurteilt mittels des EORTC QLQ-C30. • ORR, CBR, DCR, PFS für Patienten, welche zuvor mit einem selektiven RET-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurden.
CBR: klinische Nutzenquote (Clinical Benefit Rate); CSR: Clinical Study Report; DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FDA: U.S. Food and Drug Administration; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary thyroid cancer); MTD: Maximal tolerierte Dosis (Maximum tolerated dose); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged during transection; RP2D: Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended Phase-2-Dose) Detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika inklusive Parameter zu Phase 1 in Anhang 4-E	

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ARROW NCT03037385	400 mg Pralsetinib einmal täglich in wiederholten 4-wöchigen Zyklen	nicht zutreffend

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Effektivitätspopulation, Datenschnitt: 06. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 75)	**Vorbehandelte Patienten (N = 158)**	**Gesamt (N = 233)**
Alter bei Screening			
n	75	158	233
Mittelwert (SD)	60,6 (13,74)	58,6 (11,39)	59,2 (12,20)
Median	63	59,5	60
Min, Max	30,0 – 87,0	26,0 – 85,0	26,0 – 87,0
Altersgruppe bei Screening (Jahre), n (%)			
n	75	158	233
< 65	41 (54,7 %)	104 (65,8 %)	145 (62,2 %)
≥ 65	34 (45,3 %)	54 (34,2 %)	88 (37,8 %)
Geschlecht, n (%)			
n	75	158	233
Weiblich	36 (48,0 %)	86 (54,4 %)	122 (52,4 %)
Männlich	39 (52,0 %)	72 (45,6 %)	111 (47,6 %)
ECOG PS, n (%)			
n	75	158	233
0	31 (41,3 %)	47 (29,7 %)	78 (33,5 %)
1	43 (57,3 %)	106 (67,1 %)	149 (63,9 %)
2	1 (1,3 %)	5 (3,2 %)	6 (2,6 %)
Geographische Region, n (%)			
n	75	158	233

	Behandlungs-naive Patienten (N = 75)	**Vorbehandelte Patienten (N = 158)**	**Gesamt (N = 233)**
USA	22 (29,3 %)	40 (25,3 %)	62 (26,6 %)
Europa	40 (53,3 %)	45 (28,5 %)	85 (36,5 %)
Asien	13 (17,3 %)	73 (46,2 %)	86 (36,9 %)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
n	75	158	233
Asiatisch	17 (22,7 %)	75 (47,5 %)	92 (39,5 %)
Kaukasisch	52 (69,3 %)	69 (43,7 %)	121 (51,9 %)
Unbekannt	5 (6,7 %)	11 (7,0 %)	16 (6,9 %)
Andere	1 (1,3 %)	3 (1,9 %)	4 (1,7 %)
ZNS Metastasen, n (%)			
n	75	158	233
Ja	25 (33,3 %)	62 (39,2 %)	87 (37,3 %)
Nein	50 (66,7 %)	96 (60,8 %)	146 (62,7 %)
Hat der Patient eine Vorgeschichte als Raucher?, n (%)			
n	75	158	233
Nie-Raucher	41 (54,7 %)	104 (65,8 %)	145 (62,2 %)
Ehemalige Raucher	28 (37,3 %)	50 (31,6 %)	78 (33,5 %)
Derzeitige Raucher	4 (5,3 %)	2 (1,3 %)	6 (2,6 %)
Unbekannt	2 (2,7 %)	2 (1,3 %)	4 (1,7 %)
NSCLC Histologie Typ, n (%)			
n	75	158	233
Adenokarzinom	74 (98,7 %)	150 (94,9 %)	224 (96,1 %)
Plattenepithelkarzinom	1 (1,3 %)	2 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Undifferenziert	0	1 (0,6 %)	1 (0,4 %)
Andere	0	5 (3,2 %)	5 (2,1 %)
Tumor Stadium bei Screening, n (%)			
n	75	158	233
Stadium IIB	1 (1,3 %)	0	1 (0,4 %)
Stadium III	1 (1,3 %)	4 (2,5 %)	5 (2,1 %)
Stadium IV	73 (97,3 %)	154 (97,5 %)	227 (97,4 %)

	Behandlungs-naive Patienten (N = 75)	**Vorbehandelte Patienten (N = 158)**	**Gesamt (N = 233)**
RET-Fusionspartner, n (%)			
n	75	158	233
KIF5B	50 (66,7 %)	114 (72,2 %)	164 (70,4 %)
CCDC6	13 (17,3 %)	28 (17,7 %)	41 (17,6 %)
NCOA4	1 (1,3 %)	0	1 (0,4 %)
Andere	11 (14,7 %)	16 (10,1 %)	27 (11,6 %)
Anzahl früherer antineoplastischer systemischer Therapielinien, n (%)			
n	75	158	233
0	75 (100 %)	0	75 (32,2 %)
1	0	73 (46,2 %)	73 (31,3 %)
≥ 2	0	85 (53,8 %)	85 (36,5 %)
Vorherige antineoplastische Therapien, n (%)			
n	75	158	233
Chemotherapie	0	138 (87,3 %)	138 (59,2 %)
Chemotherapie auf Platinbasis	0	136 (86,1 %)	136 (58,4 %)
PD-(L)1-Inhibitoren	0	69 (43,7 %)	69 (29,6 %)
MKI	0	44 (27,8 %)	44 (18,9 %)

Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, MKI = Multikinase-Inhibitoren, NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer), PD-(L)1 = Programmed Death-Ligand 1, RET = Rearranged during transfection, SD = Standardabweichung (standard deviation), ZNS = Zentralnervensystem;
Quelle: Anhang 4-G

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.

ARROW ist eine multizentrische, internationale, einarmige und offene Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Pralsetinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, MTC und anderen RET-alterierten soliden Tumoren. Im Folgenden werden nur Informationen zur Zielpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer RET-Fusion dargestellt, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Das Studiendesign ist in Abbildung 4-4 dargestellt. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Details zu Studienmethodik und –verlauf sind in Anhang 4-E beschrieben.

Die Studie besteht aus zwei Phasen:

Während der Phase I (Dosiseskalation) wurde die Sicherheit von Pralsetinib zur Bestimmung der maximal tolerierten Dosis (MTD, Maximum Tolerated Dose) und der empfohlenen Phase II-Dosis (RP2D, Recommended Phase-2-Dose) bewertet. Um die Anzahl der Patienten zu begrenzen, die während der Phase I mit einer subtherapeutischen Dosis behandelt werden, verwendete die Studie eine Kohortengröße von ein bis drei Patienten für die ersten drei Dosisstufen und wechselte dann für alle nachfolgenden zu einer Kohortengröße von drei bis sechs Patienten pro Dosisstufe. Die Dosiseskalation umfasste ein- bis zweimal tägliche Gaben von 30mg – 600mg.

Der Phase II-Teil der ARROW-Studie (Dosiserweiterung) wird durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Pralsetinib bei der in Phase I bestimmten RP2D weiter zu definieren (Abbildung 4-4).

Die Patientenpopulation der Phase II der Studie ist in 9 Gruppen unterteilt:

Im Rahmen der Phase II der ARROW-Studie werden die Patienten entsprechend der vorliegenden Tumorerkrankung, RET-Alteration und Art der Vorbehandlung in 9 Gruppen eingeteilt. Die für das Anwendungsgebiet relevanten Gruppen des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC, die nicht mit einem selektiven RET-Inhibitor vorbehandelt wurden, sind die Gruppen 1, 2 und 8.

- Gruppe 1 schließt Patienten ein, die bereits eine platinhaltige Behandlung erhalten haben.

- Gruppe 2 schließt Patienten ein, die keine platinhaltige Behandlung erhalten haben. Dies beinhaltet Patienten, die entweder behandlungs-naiv sind oder mit etwas Anderem als mit einer Platin-basierten Therapie vorbehandelt sind. Während ursprünglich in dieser Gruppe nur behandlungs-naive Patienten eingeschlossen wurden, für die keine Standardtherapie infrage kam, wurde diese Beschränkung mit Amendment 9 aufgehoben.

- Gruppe 8 umfasst eine Kohorte für Platin-vorbehandelte Patienten, die nur in China rekrutiert.
- Patienten mit NSCLC, die mit einem selektiven RET Inhibitor vorbehandelt waren, werden in der Gruppe 6 ausgewertet und entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebietes hier nicht berücksichtigt.

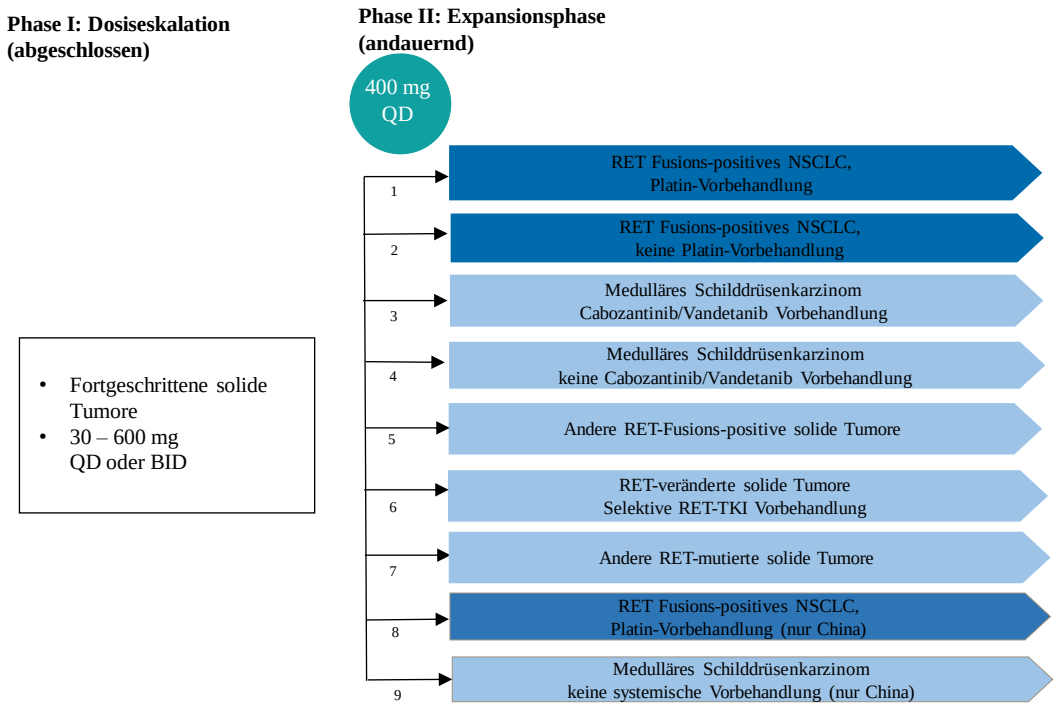


Abbildung 4-4: Studiendesign ARROW Phase I und Phase II

Studienpopulation

Patienten werden an 86 Prüfstellen in 13 Ländern weltweit (USA, Belgien, China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Italien, Südkorea, Niederlande, Singapur, Spanien, Taiwan, UK) rekrutiert.

Intervention

In Phase I wurden die folgenden Pralsetinib-Dosierungen untersucht: 30, 60, 100, 200, 300, 400 und 600 mg. Patienten, die mit Dosierungen von mehr als 120 mg behandelt wurden, mussten entweder ein MTC oder einen anderen soliden Tumor aufweisen, für den eine RET-Alteration nachgewiesen werden konnte.

Auf der Grundlage der klinischen Phase I wird in Phase II Pralsetinib in einem kontinuierlichen Dosierungsschema mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich in einem 4-Wochen-Zyklus oral verabreicht.

Endpunkte

Primäres Ziel der ARROW-Studie war in Phase I die MTD und die RP2D sowie die Verträglichkeit von Pralsetinib zu bestimmen.

In Phase II ist das primäre Ziel die ORR mittels RECIST v1.1 für alle mit der RP2D behandelten Patienten zu bestimmen und die Verträglichkeit von Pralsetinib weiter zu spezifizieren.

Sekundäre und explorative Studienziele sind unter anderem:

- Ausmaß des klinischen Nutzens, u.a. DOR, klinische Nutzenquote (CBR, Clinical benefit rate), Krankheitskontrollrate (DCR, Diseasae control rate), PFS und OS
- Ermittlung des Baseline RET-Gen Status und Korrelation mit der antineoplastischen Aktivität
- Pharmakokinetik von Pralsetinib
- Pharmakodynamik von Pralsetinib
- Identifikation potentieller neue Tumormarker im Blut oder Tumorgewebe
- Ermittlung von Änderungen der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Datenschnitte

Tabelle 4-37 gibt eine Übersicht über alle erstellten Datenschnitte. Diese erfolgten in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden. Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert. Der Datenschnitt vom 6. November 2020 [EMA (Tag180)] ist mit heutigem Stand der aktuelle und enthält dementsprechend die meisten Informationen. Aus diesem Grund werden in diesem Dossier die Ergebnisse dieses Datenschnitts dargestellt. Ergänzend wird für den primären Endpunkt ORR das Ergebnis des Datenschnitts vom 18. November 2019 (NDA, New Drug Application) präsentiert.

Tabelle 4-37: Datenschnitte der ARROW-Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung des Datenschnitts	Datum ECOD/ CCOD	Endpunkte	Darstellung im Dossier	Referenz Zulassungsdokument
NDA	11. Juli 2019/ 18. November 2019	Wirksamkeit	4.3.2.3.3	(34)
	18. November 2019/ 18. November 2019	Verträglichkeit	-	(34)
FDA (Tag 90)	11. Juli 2019/ 13. Februar 2020	Wirksamkeit	-	-
	13. Februar 2020/ 13. Februar 2020	Verträglichkeit	-	-
EMA (Tag 120)	11. Juli 2019 / 22. Mai 2020	Wirksamkeit	-	(36)
	22. Mai 2020/ 22. Mai 2020	Verträglichkeit	-	(36)
EMA (Tag 180)	**22. Mai 2020/ 06. November 2020**	**Wirksamkeit**	**4.3.2.3.3**	**(36)**
	06. November 2020/ 06. November 2020	**Verträglichkeit**	**4.3.2.3.3**	**(36)**

CCOD: Clinical cut-off date; ECOD: Enrollment cut-off date; EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration; NDA: New drug application.
Die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte sind fett markiert.

Analysepopulation

Die Analysepopulation für die Endpunkte zur Verträglichkeit (Verträglichkeitspopulation) sowie für ergänzende Analysen zu den Effektivitätsendpunkten OS und PFS umfasst all diejenigen Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, die nicht mit einem selektiven RET-Inhibitor vorbehandelt wurden (Gruppen 1, 2 und 8, Abbildung 4-4) und zum Zeitpunkt des klinischen Stichtags (CCOD, Clinical Cut-Off Date) mindestens eine Dosis Pralsetinib erhalten haben. Einschlussstichtag (ECOD, Enrollment Cut-Off Date) und CCOD fallen für diese Population auf dasselbe Datum. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mit der RP2D von 400 mg einmal täglich (QD, once daily) Pralsetinib behandelt wurden, unabhängig ob dies im Rahmen der Phase I oder der Phase II der Studie erfolgte.

Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte (Effektivitätspopulation) umfasst all diejenigen Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, die nicht mit einem selektiven RET-Inhibitor vorbehandelt wurden (Gruppen 1, 2 und 8) und zum Zeitpunkt des ECOD mindestens eine Dosis Pralsetinib erhalten haben. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mit der RP2D von 400 mg behandelt wurden, unabhängig ob dies im Rahmen der Phase I oder der Phase II der Studie erfolgte. Der Datenschnitt für diese Patienten erfolgte zum CCOD. Die durch den Abstand von ECOD und CCOD definierte Zeitspanne ermöglicht es, für jeden Patienten ein bestätigtes Ansprechen zu dokumentieren. Die Tumor-Evaluation nach RECIST v1.1. Kriterien findet alle zwei Monate statt und erfordert eine Bestätigung in der nachfolgenden Tumor-Beurteilung. Patienten mit kürzerer Beobachtungsdauer würden ansonsten bei fehlender Tumor-Evaluation als Non-Responder in die Analyse eingehen und zu einer Verzerrung des Endpunkts ORR führen. Unabhängig ihres Tumoransprechens wurden alle Patienten, die bis zum ECOD in der Studie waren, in der Analyse berücksichtigt. Patienten, die nach dem jeweiligen ECOD eingeschlossen und behandelt wurden, werden in der finalen Analyse ausgewertet.

Die Analysepopulation zur Bewertung der Symptomatik und Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (PRO-Population) umfasst die Patienten der Sicherheitspopulation, die unter Amendment 4.1 oder höher eingeschlossen wurden und somit ihr Einverständnis zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte gegeben haben.

Die nachfolgende Abbildung 4-5 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der Effektivitäts- und Verträglichkeitspopulationen für den letzten Datenschnitt vom 06. November 2020. Bei den 48 Patienten, die zwischen dem 22. Mai und dem 6. November 2020 in die ARROW-Studie eingeschlossen wurden und nicht in der Effektivitätspopulation berücksichtigt werden, handelt es sich um 41 behandlungs-naive und 7 vorbehandelte Patienten aus der Gruppe 2.

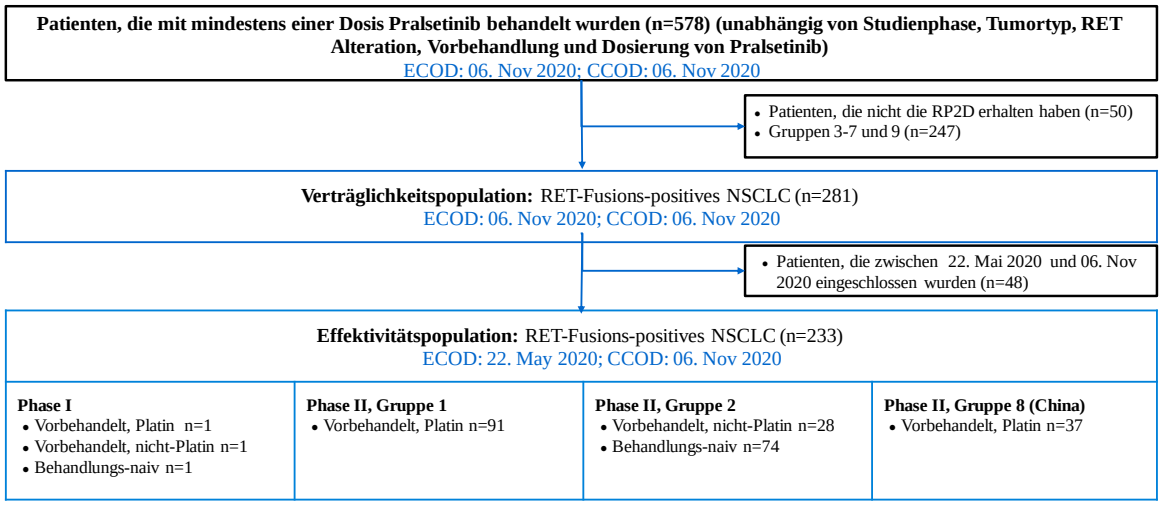


Abbildung 4-5: Analysepopulationen in der ARROW-Studie (Datenschnitt 06. November 2020)

Darstellung von Sub-Populationen

Grundsätzlich basiert die Darstellung der Ergebnisse im Nutzendossier auf der Gesamtpopulation und entspricht damit dem zugelassenen, Therapielinien-unabhängigen Anwendungsgebiet. Für die Endpunkte der Mortalität, Morbidität und der Lebensqualität werden die Ergebnisse aus Gründen der Transparenz zusätzlich separat für behandlungs-naive und vorbehandelte Patienten dargestellt. Für die Analysen zur Verträglichkeit werden aus Gründen der Transparenz zusätzlich Subgruppen-Analysen nach Anzahl vorheriger Therapielinien (0, 1, ≥ 2) dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet:

Für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC besteht erst seit kurzem eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit, wenn sie bereits mit einer Chemotherapie und/oder Immuntherapie vorbehandelt wurden (37). Aus diesem Grund sind Daten zu dieser sehr seltenen Patientengruppe zurzeit nur eingeschränkt verfügbar. Gemäß drei Analysen, die überwiegend an deutschen Zentren durchgeführt wurden, treten RET-Fusionen bei 0,6 – 0,9 % der Patienten mit NSCLC auf (38–40). Die in der internationalen Literatur angegebene Häufigkeit liegt mit 1 – 2 % etwas höher (41, 42).

Im Weiteren wird auf die vorhandenen Daten aus dem Behandlungsalltag zu den Charakteristika von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, unabhängig von der Vorbehandlung, eingegangen.

Im deutschen Versorgungsalltag ist laut „Clinical Research Platform into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients“ (CRISP)-Register die Testrate für RET-Alterationen beim NSCLC mit 29 % im Jahr 2020 im Vergleich zu den Testraten für Treiberalterationen in den Genen EGFR, ROS1 oder ALK (62-66 % im Jahr 2020) deutlich niedriger (43). Dies ist am ehesten auf die bis vor kurzem fehlenden zielgerichteten Therapiemöglichkeiten zurückzuführen. Von jenen 1.303 auf RET-Alterationen getesteten Patienten mit NSCLC wurde bei 29 Patienten eine RET-Alteration angegeben und bei 12 dieser Patienten wurde explizit eine RET-Fusion dokumentiert (40). Im Vergleich zu publizierten Daten liegt hier am ehesten aufgrund niedriger Testraten eine Unterschätzung der Inzidenz vor (38, 44, 45). Die im CRISP-Register dokumentierten Daten zu Patienten mit RET-Fusion sind aufgrund der geringen Anzahl der Patienten somit nur eingeschränkt belastbar.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung für die Patienten mit dokumentierter RET-Fusion im CRISP-Register lag bei 63 Jahren (40). Ebenso zeigte sich in der Analyse von Gautschi et al. an einem internationalen Patientenkollektiv ein medianes Alter von 61 Jahren und in einer Analyse von Michels et al. aus dem DACH-Raum ein medianes Alter von 62 Jahren (38, 46). Das mediane Alter der Patienten der ARROW-Studie mit RET-Fusions-positivem NSCLC lag bei 60 Jahren und entspricht somit den verfügbaren Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag.

Im CRISP-Register zeigte sich ein Anteil von 25 % weiblichen Patienten (40). In der globalen Analyse der RET-Patienten lag der Anteil an Frauen bei 52 %, in der Analyse aus der DACH-Region bei 41 % (38, 46). In der Effektivitätspopulation der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der ARROW-Studie lag der Anteil bei 52 %.

52 % der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der ARROW-Studie waren kaukasisch und 37 % kamen aus der geographischen Region Europa, sodass die Analysepopulation in Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Im CRISP-Register lag der Anteil der Nie-Raucher bei 33 % und der der ehemaligen Raucher bei 50 % (40). Auch in der globalen RET-Analyse von Gautschi et al. zeigt sich ein hoher Anteil an Nie-Rauchern (63 %) und ehemaligen Rauchern (27 %) (46). Die Analyse von Michels et al. bestätigt den hohen Anteil an Nie-Rauchern (55 %) (38). Bei den Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC der ARROW-Studie lag der Anteil der Nie-Raucher bei 62 % und der Anteil der ehemaligen Raucher bei 34 %.

Der ECOG PS wurde im CRISP-Register für 10 Patienten vor Start der Erstlinientherapie angegeben. Demnach hatten 33 % Patienten ECOG PS 0 und 50 % ECOG PS 1. Für 2 Patienten wurde der ECOG PS nicht angegeben (40). In der ARROW-Studie wiesen 34 % der Patienten

mit RET-Fusions-positivem NSCLC einen ECOG PS von 0 auf, 64 % einen ECOG PS von 1 und 3 % einen ECOG PS von 2.

In Bezug auf die Histologie des RET-Fusions-positiven NSCLC zeigt sich wie erwartet fast ausschließlich eine Adenokarzinom-Histologie. Im CRISP-Register lag der Anteil an Karzinomen mit Nicht-Plattenepithel-Histologie bei 100 % und in der weltweiten Analyse von Gautschi et al. hatten 98 % der Karzinome eine Adenokarzinom-Histologie. Eine Plattenepithel-Histologie zeigte sich nur in einzelnen Fällen (40, 46). Der Auswertung aus der DACH Region liegen nur NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie zugrunde (38). Bei den Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC der ARROW-Studie wiesen 96 % eine Adenokarzinom-Histologie auf.

Zusammenfassend entsprechen die Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC aus der ARROW-Studie sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Raucherstatus als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG PS und Histologie dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in palliativer Therapiesituation.

Vergleich gegenüber der IMpower 132-Studie (Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin) bei behandlungs-naiven Patienten

Die in Modul 3 (Abschnitt 3.2.2) dargestellte Literatur zum RET-Fusions-positiven NSCLC basiert ausschließlich auf retrospektiven Analysen. Diese Auswertungen sind aufgrund der Analysegröße, der Qualität und des aggregierten Formats der Daten nicht als Vergleichskohorte geeignet, geben jedoch Auskunft über die verwendeten Therapieoptionen beim RET-Fusions-positiven NSCLC. Hier zeigt sich vorwiegend eine Behandlung mit Pemetrexed-haltigen Therapieoptionen. Auch die Daten des CRISP-Registers zeigen die häufige Verwendung von Platin- und Pemetrexed-haltigen Therapieregimen bei Patienten mit NSCLC und nachgewiesener RET-Fusion (40). Somit scheint diese Kombination eine wichtige nicht zielgerichtete Therapieoption bei Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC zu sein. Dies ist am ehesten auf die gute Wirksamkeit von Pemetrexed beim NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie und der Erfahrung zur Pemetrexed-basierten Therapie bei NSCLC mit ALK- oder ROS1-Fusionen zurückzuführen (47–49).

Vor diesem Hintergrund ist ein Vergleich der vorliegenden Studiendaten mit Daten von Patienten, die mit einer Platin- und Pemetrexed-haltigen Therapie behandelt wurden, werttragend. Da hierfür jedoch keine passende RET-Fusions-positive Kohorte zur Verfügung stand, wurde auf eine nicht nach RET-Fusion selektionierte Kohorte zurückgegriffen. Dieser Ansatz wird durch die aktuelle Literatur unterstützt, die derzeit keinen Hinweis darauf gibt, dass es sich bei der RET-Fusion um einen starken prognostischen Marker handelt (1–7). Die Patientenpopulation mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC ist gegenüber einer nicht molekular selektionierten Patientenkohorte stattdessen durch vorteilhafte prognostische

Merkmale wie jüngeres Alter, besserer ECOG PS, Nichtraucherstatus und Adenokarzinom-Histologie gekennzeichnet (4, 44, 50, 51).

Zielgerichtete Medikamente werden aufgrund ihrer Effektivität wenn möglich bevorzugt in der Erstlinie eingesetzt (52, 53). Roche lagen patientenindividuelle Daten zweier Studien (IMpower 132 und IMpower 110) für behandlungs-naive Patienten vor, die jeweils mit einer Kombination aus Platin mit Pemetrexed behandelt wurden (54, 55). Dies ermöglichte für die Gruppe der behandlungs-naiven Patienten die Anwendung eines Propensity Score-Matching, welches ein empfohlenes und adäquates Verfahren ist, um mittels patientenindividueller Daten einen Vergleich zur Unterstützung der Evidenz im Falle einarmiger Studien durchzuführen.

Um die bestmögliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulation mit jener der ARROW-Studie zu erreichen, wurde für diese Analyse mit der IMpower 132 eine Studie gewählt, deren Patienten hinsichtlich des PD-L1-Expressionsstatus ebenfalls nicht selektioniert waren und in dieser Hinsicht vergleichbar mit den behandlungs-naiven Patienten der ARROW-Studie sind (54). Die Studie IMpower 110, deren Daten Roche ebenfalls zur Verfügung standen, kam nicht infrage, da die Patienten anders als in der ARROW-Studie anhand ihres positiven PD-L1-Status selektioniert wurden (55). Die fehlende Adjustierung für die RET-Fusion setzt eine Akzeptanz der oben beschriebenen literaturgestützten Hypothese einer nicht vorhandenen bzw. nur geringen prognostischen Relevanz der RET-Fusion voraus. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse aus dem Propensity Score Matching-Verfahren als ergänzende Evidenz dargestellt.

IMpower 132

Es handelt sich bei der IMpower 132 Studie um eine internationale, multizentrische, offene Phase III-Studie bei erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV und ECOG PS 0 und 1, die zuvor keine vorangegangene Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Patienten mit sensitiven EGFR- und ALK-Alterationen wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, um 4 oder 6 Zyklen (Entscheidung der Prüfärzte) Carboplatin (AUC 6 mg/mL/min) oder Cisplatin (75 mg/m^2) plus Pemetrexed (500 mg/m^2) (PP) im Kontroll-Arm oder in Kombination mit Atezolizumab (1.200 mg) (APP) im Verum-Arm zu erhalten. Es folgte eine Erhaltungstherapie mit Atezolizumab plus Pemetrexed im APP-Arm sowie Pemetrexed im PP-Arm, die bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Tod gegeben wurde. Ein Crossover zwischen den Studienarmen war nicht erlaubt.

Zwischen April 2016 und Mai 2017 wurden insgesamt 578 Patienten in die Studie eingeschlossen, die entsprechend der eigentlichen Fragestellung der Studie nicht auf Basis einer RET-Fusion selektioniert gewesen sind. Die Patientenrekrutierung erfolgte in 164 Zentren in 26 Ländern in Nordamerika, Europa, Lateinamerika und Asien. Von den 578 Patienten (ITT; APP n=292 / PP n=286) haben 565 Patienten Studienmedikation erhalten. Es erfolgten zwei Datenschnitte (22. Mai 2018 und 18. Juli 2019). Zum zweiten Datenschnitt lag das mediane OS im PP-Arm bei 13,6 Monaten (95 %-KI: [11,0; 15,7]) und das mediane PFS bei 5,2 Monaten

(95 %-KI: [4,3; 5,6]). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für diesen Datenschnitt bei 28,4 Monaten (54).

Studiendesign des Vergleichs gegenüber IMpower 132 (Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin) bei behandlungs-naiven Patienten

Es liegen für die klinischen Studien mit Pralsetinib (ARROW) und mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin behandelten Patienten (IMpower 132) jeweils individuelle Patientendaten zu den Endpunkten OS und PFS vor.

Ein Vergleich bezüglich dieser Endpunkte erfolgte zwischen Patienten der ARROW-Studie mit RET-Fusions-positivem NSCLC und Patienten der IMpower 132 Studie ohne Nachweis einer ALK-Fusion oder EGFR-Alteration in folgenden Kohorten:

- Pralsetinib-Kohorte: Behandlungs-naive Patienten, die im Rahmen einer einarmigen, offenen Studie (ARROW) Pralsetinib erhalten haben
- Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin-Kohorte: Behandlungs-naive Patienten, die im Rahmen der RCT IMpower 132 Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin erhalten haben

Auf einen Vergleich der Ergebnisse zur Symptomatik, Lebensqualität sowie Verträglichkeit wurde wegen der unterschiedlichen Operationalisierung in beiden Studien verzichtet.

Vor der Berechnung des Propensity Scores erfolgte eine Anpassung der Patientenpopulationen beider Studien. Da es in der Studie IMpower 132 keine Patienten mit ECOG PS 2 gab, wurden diese entsprechend aus der Pralsetinib-Kohorte der ARROW-Studie ausgeschlossen (n=1). Patienten mit bestätigter ALK-Fusion oder EGFR-Alterationen in der Studie IMpower 132 wurden nicht berücksichtigt (n=5), da dies ein Ausschlusskriterium der ARROW-Studie gewesen ist. Da alle Patienten der Verträglichkeitspopulation der ARROW-Studie eine Behandlung mit Pralsetinib erhielten, wurden aus Konsistenzgründen nur Patienten der Studie IMpower 132 berücksichtigt, die tatsächlich eine Behandlung erhalten haben; d.h. Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Behandlung erhielten, wurden ausgeschlossen (n=12). Nach Anpassung der Studienpopulationen und Ausschluss von Patienten mit fehlenden Daten (ECOG PS, Histologie und Ethnie) blieben n=254 Patienten (von 286 Patienten) in der IMpower 132-Studie und n=106 behandlungs-naive Patienten (von 116 Patienten) in der ARROW-Studie für ein Propensity Score Matching übrig.

Folgende klinisch relevanten Kovariablen wurden in das Propensity Score Modell eingeschlossen: Alter (kontinuierlich), Geschlecht (weiblich vs. männlich), ZNS Metastasen (ja vs. nein), ECOG PS (0 vs. 1), Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch), Histologie (Adenokarzinom vs. andere) und Raucherstatus (Nie-Raucher vs. derzeitige/ehemalige Raucher).

Tabelle 4-38 gibt eine Übersicht über die Basischarakteristika (vor und nach Gewichtung) der mit Pralsetinib vs. Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin behandelten Patienten.

Es zeigt sich, dass vor dem Abgleich Raucherstatus, Vorhandensein von ZNS-Metastasen und Geschlecht am meisten zwischen der ARROW- und IMpower 132-Studie divergierten. Die Gewichtung führte zu einer besseren Balance der Kovariablen, wobei bei den Kovariablen ZNS-Metastasen und Geschlecht weiterhin Unterschiede zwischen den Studien bestehen blieben.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der ZVT Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin aus der Studie IMpower 132 und dem zu bewertenden Arzneimittel Pralsetinib bei behandlungs-naiven Patienten

	IMpower 132	**IMpower 132 gewichtet**	**ARROW**
Studien-Arm	Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin	Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin	Pralsetinib
N	254	123*	106
Medianes Alter (Jahre)	61,7	60,1	59,9
Geschlecht, (Anteil Männer %)	68,1	29,4	45,3
ECOG PS 1 (%)	59,4	77,3	70,8
ZNS Metastasen (%)	9,4	42,6	31,1
Nie-Raucher (%)	10,6	65,8	59,4
Adenokarzinom Histologie (%)	96,5	99,1	99,1
Asiatische Ethnie (%)	24,8	56,2	47,2

*Dies ist die Summe der Gewichte; die Patientenanzahl in der gewichteten Population entspricht der ursprünglichen Population.
Quelle: Anhang 4-G

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 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Unterlagen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	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, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. Die ARROW-Studie ist eine einarmige, offene Studie. Daher lässt sich keine Aussage über das Verzerrungspotential des relativen Behandlungseffekts treffen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
ARROW	OS	ORR DOR PFS EORTC QLQ-C30 Symptomatik	EORTC QLQ-C30 Lebensqualität	Generelle Verträglichkeit Spezifische Verträglichkeit
Vergleich IMpower 132	OS	PFS	-	-
DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)				

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ARROW	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Pralsetinib bis zum Versterben jedweder Ursache. Nach Ende der Studienbehandlung wurde das Überleben der Patienten in Abständen von ca. drei Monaten regelmäßig erhoben. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des Patienten, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Statistische Methoden: Das Gesamtüberleben wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten bzw. Patienten mit Lost-To-Follow-Up wurden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert. Das letzte bekannte Datum ist dabei definiert als das letzte nicht-imputierte Datum der Patientenakte vor oder am Datenschnitt. Das kann sowohl das Datum der letzten Visite als auch das letzte Kontaktdatum des Patienten sein. Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020. Ergänzend wurde eine Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020 durchgeführt.
Vergleich IMpower 132	Das OS in der IMpower 132-Studie war definiert als Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Nach Ende der Studienbehandlung wurde das Überleben der Patienten in Abständen von drei Monaten regelmäßig erhoben. Diese Nachbeobachtung endete mit dem Tod des Patienten, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der allgemeinen Beendigung der Studie durch den Sponsor. Statistische Methoden: Für den Vergleich von Pralsetinib mit einer Behandlung mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde die Propensity Score Methode angewendet. Die Daten zum OS für die Behandlung mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin sind der Datenbank der Studie IMpower 132 entnommen und basieren auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 18.7.2019 (54). Die Daten zu Pralsetinib basieren auf den behandlungs-naiven Patienten der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020.
KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARROW	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Vergleich IMpower 132	n.a.	nein	nein	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ARROW-Studie wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt Gesamtüberleben als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 75)		**Vorbehandelte Patienten (N = 158)**		**Gesamt (N = 233)**	
Datenschnitt	**n/N (%)**	**medianes OS in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**medianes OS in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**medianes OS in Monaten [95 %-KI]**
06. November 2020	12/75 (16,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	45/158 (28,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	57/233 (24,5)	n.e. [n.e.; n.e.]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (overall survival)
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

Das mediane Gesamtüberleben in der gesamten Studienkohorte ist noch nicht erreicht. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum Datenschnitt 6. November 2020 17,1 Monate. Zu diesem Datenschnitt lag die Überlebensrate nach 6 Monaten bei 87,6 % (95 %-KI: [83,0; 92,0]) und nach 12 Monaten bei 76,0 %. (95 %-KI: [69,9; 82,0]).

Dies bestätigte sich in einer ergänzenden Analyse auf Basis der Verträglichkeitspopulation. Hier zeigte sich ebenfalls, dass das mediane Gesamtüberleben sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in beiden Subpopulationen nicht erreicht ist. Die Überlebensraten nach 6 bzw. 12 Monaten lagen für alle Patienten der Verträglichkeitspopulation bei 87,0 % (95 %-KI: [82,7; 91,3]) bzw. 75,5 % (95 %-KI: [69,5; 81,4]) (siehe Anhang 4-G).

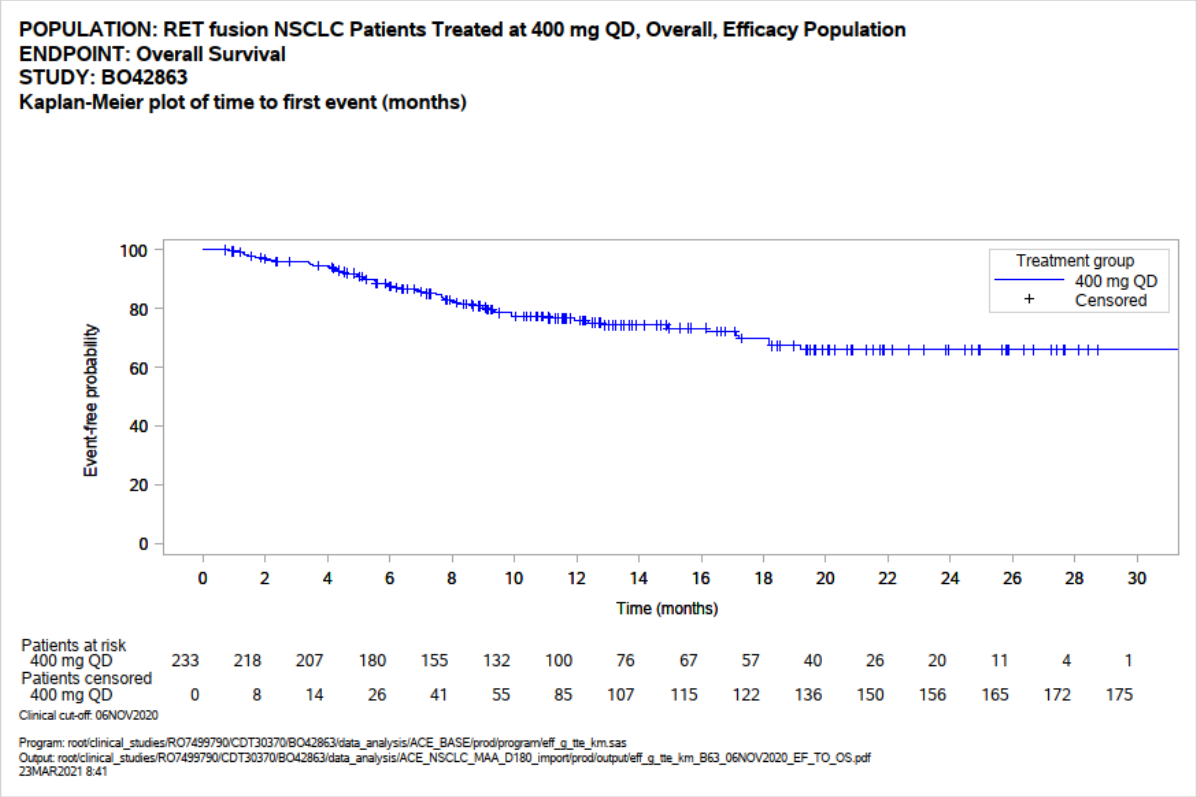


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Plots für die Subpopulationen der behandlungs-naiven und vorbehandelten Patienten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Vergleich gegenüber der IMpower 132-Studie (Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin) bei behandlungs-naiven Patienten

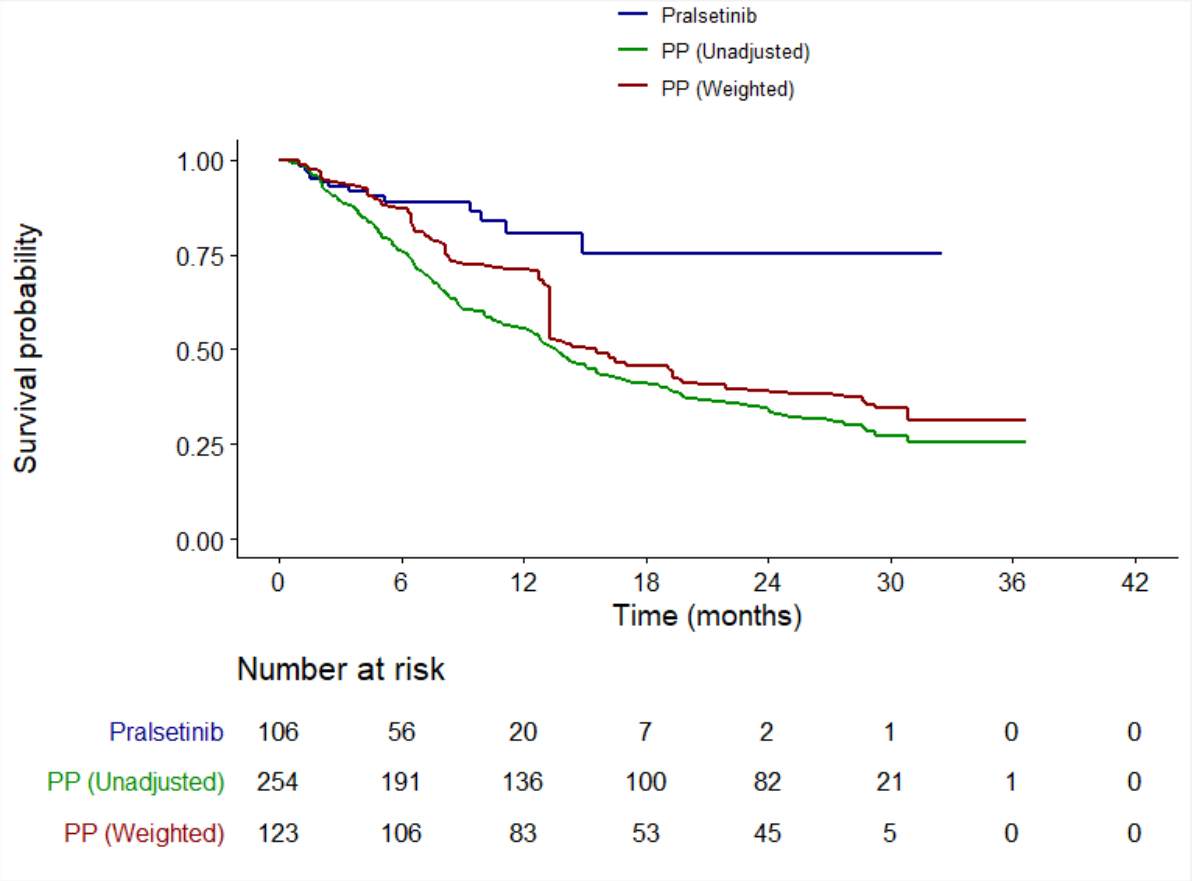


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin; PP) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ARROW vs. IMpower 132 (Vergleichsarm: Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin)							
	Pralsetinib			**Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin**			
Daten	**Analyse-population N**	**Patienten mit Ereignis n**	**medianes OS in Monaten [95 %-KI]**	**Analyse-population N**	**Patienten mit Ereignis n**	**medianes OS in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**
Original	106	14	n.e. [n.e.; n.e.]	254	176	13,6 [11,7; 15,7]	0,35 [0,20; 0,60]
Gewichtet	**106**	**14**	**n.e. [n.e.; n.e.]**	**123***	**75**	**15,5 [13,3; n.e.]**	**0,48 [0,23; 0,99]**

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (overall survival)
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
*Dies ist die Summe der Gewichte; die Patientenanzahl in der gewichteten Population entspricht der ursprünglichen Population.
Quelle: Anhang 4-G

Im Propensity Score-adjustierten Vergleich zeigte Pralsetinib gegenüber einer Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin (IMpower 132) bei behandlungs-naiven Patienten eine Reduktion des Sterberisikos um 52 %. Der Behandlungseffekt von Pralsetinib war somit konsistent zum nicht-adjustierten Vergleich, der eine Reduktion des Sterberisikos um 65 % ergab.

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

4.3.2.3.3.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Objektiver Ansprechrate und Dauer des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ARROW	Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1. Zusätzlich wurde das Ansprechen durch den Studienarzt bewertet. Die Objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) aufweisen; dabei gilt ein Ansprechen als bestätigt, wenn es sich in einer wiederholten Bildgebung frühestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation eines Ansprechens ebenfalls zeigt. Alle Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR und PR) werden als Ansprecher gewertet. <u>Bewertung des Tumoransprechens:</u> Die Tumorbewertung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, jeweils zu Beginn der Zyklen mit ungeraden Nummern von Zyklus 3 bis Zyklus 17 (+/- 4 Tage) und nachfolgend ab dem 21. Behandlungszyklus jeweils zu Beginn jedes vierten Zyklus (+/- 7 Tage). Zusätzlich wurde eine Tumorbewertung 14 Tage (+/- 7 Tage) nach der letzten Dosis durchgeführt (wenn bis dahin mehr als 4 Wochen nach der letzten Bildgebung vergangen waren). <u>Bildgebung</u> Die Bildgebung umfasste ein CT oder MRT der Brust, des Abdomens, des Beckens und des Gehirns. Bei nachfolgenden Bewertungsterminen wurde eine Bildgebung nur bei denjenigen Körperbereichen durchgeführt, bei denen zuvor eine Erkrankung festgestellt wurde. Die radiologische Bewertung des Objektiven Tumoransprechens oder einer Progression basierte auf den RECIST-Kriterien Version 1.1. Es sollte für jeden Patienten die Art der Bildgebung des Screenings über den Studienverlauf beibehalten werden. Wenn nicht medizinisch kontraindiziert, war i.v. Kontrastmittel zu verwenden. Bei Patienten mit einer Kontraindikation sollten die Untersuchungen ohne Kontrastmittel erfolgen. <u>Statistische Analyse:</u> Die Objektive Ansprechrate, bewertet nach BICR, wird zusammen mit dem zugehörigen 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) nach Clopper-Pearson dargestellt. Die Analysen der Objektiven Ansprechrate basieren auf der Effektivitätspopulation und den Datenschnitten vom 18.11.2019 bzw. dem 06.11.2020. <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Als Sensitivitätsanalyse wird die Objektive Ansprechrate basierend auf der Bewertung durch den Studienarzt dargestellt.
ARROW	Die Dauer des Tumoransprechens ist definiert als die Zeit von der Messung eines ersten Objektiven Tumoransprechens (CR oder PR) bis zur Dokumentation einer radiologisch messbaren Krankheitsprogression (nach den RECIST-Kriterien Version 1.1) oder bis zum Versterben des Patienten. Dieser Endpunkt wird nur für Patienten berechnet, bei denen ein Objektives Tumoransprechen festgestellt wurde.

	Statistische Methoden: Für die Dauer des Tumoransprechens wird der Median (inkl. 95 %-KI) unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Patienten ohne Krankheitsprogression, die nicht innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorerfassung zensiert. Die Analyse der Dauer des Tumoransprechens basiert auf der Effektivitätspopulation und auf dem Datenschnitt vom 06.11.2020.
BICR: blinded independent central review; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); CT: Computertomographie; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PR: partielles Ansprechen (partial response); 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARROW	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ARROW-Studie wird das Verzerrungspotential zu den Endpunkten des Tumoransprechens als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch das BICR in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Behandlungs-naive Patienten		**Vorbehandelte Patienten**		**Gesamt**	
Daten-schnitt	**Ansprech-rate**	**n/N**	**ORR (BICR) % [95 %-KI]**	**n/N**	**ORR (BICR) % [95 %-KI]**	**n/N**	**ORR (BICR) % [95 %-KI]**
18. November 2019	**ORR**	19/29	65,5 [47,3; 80,1]	56/103	54,4 [44,8; 63,7]	75/132	56,8 [48,3; 65,0]
06. November 2020	**ORR**	54/75	72,0 [61,0; 80,9]	96/158	60,8 [53,0; 68,0]	150/233	64,4 [58,0; 70,2]
	CR	4/75	5,3 [2,1; 12,9]	7/158	4,4 [2,2; 8,9]	11/233	4,7 [2,7; 8,3]
	PR	50/75	66,7 [55,4; 76,3]	89/158	56,3 [48,5; 63,8]	139/233	59,7 [53,3; 65,7]
	SD	14/75	18,7 [11,5; 28,9]	47/158	29,7 [23,2; 37,3]	61/233	26,2 [21,0; 32,2]
	PD	5/75	6,7 [2,9; 14,7]	8/158	5,1 [2,6; 9,7]	13/233	5,6 [3,3; 9,3]
	NE	2/75	2,7 [0,7; 9,2]	7/158	4,4 [2,2; 8,9]	9/233	3,9 [2,0; 7,2]

BICR: Blinded Independent Central Review, CR: Vollständiges Ansprechen (complete response), KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, NE: Nicht auswertbar (not evaluable) ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate), PD: Progression (progressive disease), PR: Partielles Ansprechen (partial response), SD: Stabile Erkrankung (stable disease)
Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate bewertet durch den Prüfarzt in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten		**Vorbehandelte Patienten**		**Gesamt**	
Datenschnitt	**n/N**	**ORR (INV) % [95 %-KI]**	**n/N**	**ORR (INV) % [95 %-KI]**	**n/N**	**ORR (INV) % [95 %-KI]**
18. November 2019	17/29	58,6 [40,7; 74,5]	52/103	50,5 [41,0; 59,9]	69/132	52,3 [43,8; 60,6]
06. November 2020	57/75	76,0 [65,2; 84,2]	88/158	55,7 [47,9; 63,2]	145/233	62,2 [55,9; 68,2]

INV: Prüfarzt (Investigator), KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie; ORR: Objektive Ansprechrate
Quelle: Anhang 4-G

Die Objektive Ansprechrate lag zum Datenschnitt vom 6. November 2020 in der Effektivitätspopulation bei 64,4 % (95 %-KI: [58,0; 70,2]) nach BICR-Bewertung. Die Mehrzahl der Patienten (59,7 %) erreichte dabei eine partielle, 4,7 % eine vollständige Remission.

Die prüfarztbasierten Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse mit einer Objektiven Ansprechrate von 62,2 % (95 %-KI: [55,9; 68,2]).

Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen lag in der Effektivitätspopulation bewertet nach BICR bei 1,8 Monaten (95 %-KI: [1,8; 1,9]).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens bewertet durch das BICR (nach EMA Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 75)		**Vorbehandelte Patienten (N = 158)**		**Gesamt (N = 233)**	
Daten-schnitt	**n/N (%)**	**mediane DOR (BICR) in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**mediane DOR (BICR) in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**mediane DOR (BICR) in Monaten [95 %-KI]**
06. November 2020	14/54 (25,9)	n.e. [9,0; n.e.]	35/96 (36,5)	22,3 [15,1; n.e.]	49/150 (32,7)	22,3 [14,7; n.e.]

BICR: Blinded Independent Central Review; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response), KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie bzw. Analyse; n.e.: nicht erreicht;
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: Wilson-Intervall
Quelle: Anhang 4-G

Die mediane Dauer des Ansprechens in der Effektivitätspopulation betrug unter Pralsetinib 22,3 Monate (95 %-KI: [14,7; n.e.]).

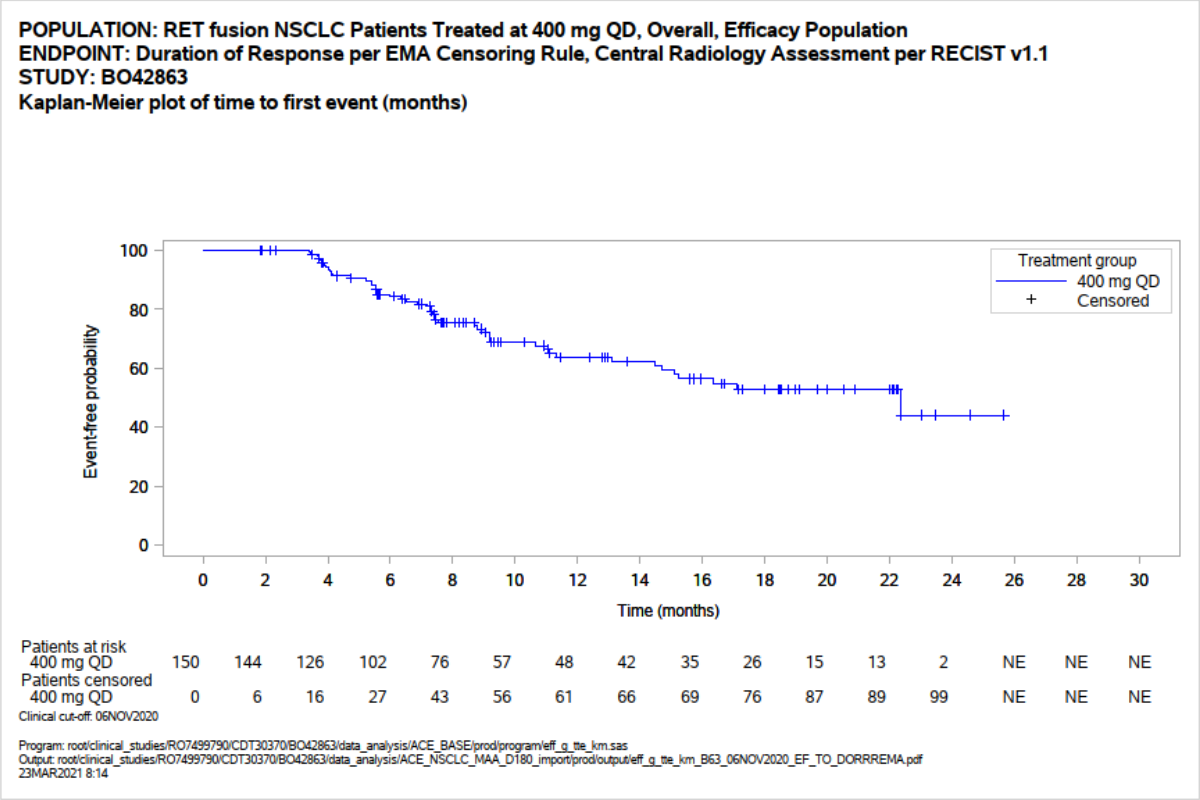


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für die Dauer des Ansprechens in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Plots für die Subpopulationen der behandlungs-naiven und vorbehandelten Patienten sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ARROW	Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung von Pralsetinib bis zum radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Versterben jedweder Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression zum Ende der Studienbehandlung wurde für die Bestimmung des PFS im Abstand von 3 – 4 Monaten vom Zeitpunkt des Behandlungsendes an jeweils eine Tumorbewertung durchgeführt. Die PFS-Nachbeobachtungsphase endete mit einer dokumentierten Krankheitsprogression, der Einnahme einer anderen antineoplastischen Therapie oder dem Tod des Patienten. Statistische Methoden: Das PFS wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Folgende Zensierungsregeln wurden angewendet: Patienten ohne Tumorbewertungen bei Baseline, die nach zwei Bewertungen innerhalb der Studie (mindestens 128 Tagen) am Leben waren, wurden auf das Datum der ersten Behandlungsdosis zensiert. PFS-Daten für Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod wurden zum Datum der letzten radiologischen Begutachtung mit Evidenz zu keiner Progression zensiert (bzw. zum Datum der ersten Dosis sofern keine Bewertung stattfand). Die Analyse des durch BICR beurteilten PFS basiert auf der Effektivitätspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020. Ergänzend wurde die Analyse des PFS basierend auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020 durchgeführt.
Vergleich IMpower 132	PFS in der IMpower 132-Studie ist definiert als die Zeit von der ersten Dosierung bis zum radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Versterben jedweder Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte durch den Prüfarzt, da für den aktuellen Datenschnitt der Studie IMpower 132 das durch BICR beurteilte PFS nicht zur Verfügung steht (54). Daher wurde für den Vergleich ebenfalls das Prüfarzt-bewertete PFS aus der ARROW-Studie herangezogen. Die Analysen des Vergleichs basieren für beide Studien auf den FDA-Zensierungsregeln. Statistische Methoden: Für den Vergleich von Pralsetinib mit einer Behandlung mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde die Propensity Score-Methode angewendet. Die Daten zum PFS für die Behandlung mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin sind der Datenbank der Studie IMpower 132 entnommen und basieren auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 18.07.2019 (54). Die Daten zu Pralsetinib basieren auf den behandlungs-naiven Patienten der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020.
BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review (blinded independent central review); FDA: U.S. Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben	

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARROW	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.
Vergleich IMpower 132	n.a.	nein	nein	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ARROW-Studie wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch das BICR (nach EMA Zensierungsregeln) in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 75)		**Vorbehandelte Patienten (N = 158)**		**Gesamt (N = 233)**	
Daten-schnitt	**n/N (%)**	**medianes PFS (BICR) in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**medianes PFS (BICR) in Monaten [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**medianes PFS (BICR) in Monaten [95 %-KI]**
06. November 2020	27/75 (36,0)	13,0 [9,1; n.e.]	75/158 (47,5)	16,4 [10,7;24,1]	102/233 (43,8)	16,4 [11,0; 24,1]

BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival);
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

Für Patienten, die mit Pralsetinib behandelt wurden, betrug das mediane PFS, bewertet durch BICR, 16,4 Monate (95 %-KI: [11,0; 24,1]).

In einer ergänzenden Analyse auf Basis der Verträglichkeitspopulation zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Es wurden 106 Ereignisse mit einem medianen PFS von 16,4 Monaten (95 %-KI: [11,0; 24,1]) beobachtet. In der Subpopulation der 116 behandlungs-naiven Patienten wurden 31 Ereignisse mit einem medianen PFS von 13,0 Monaten (95 %-KI: [9,1; n.e.]) und in der Subpopulation der 165 vorbehandelten Patienten 75 Ereignisse mit einem medianen PFS von 16,5 Monaten (95 %-KI: [10,9; 24,1]) dokumentiert (siehe Anhang 4-G).

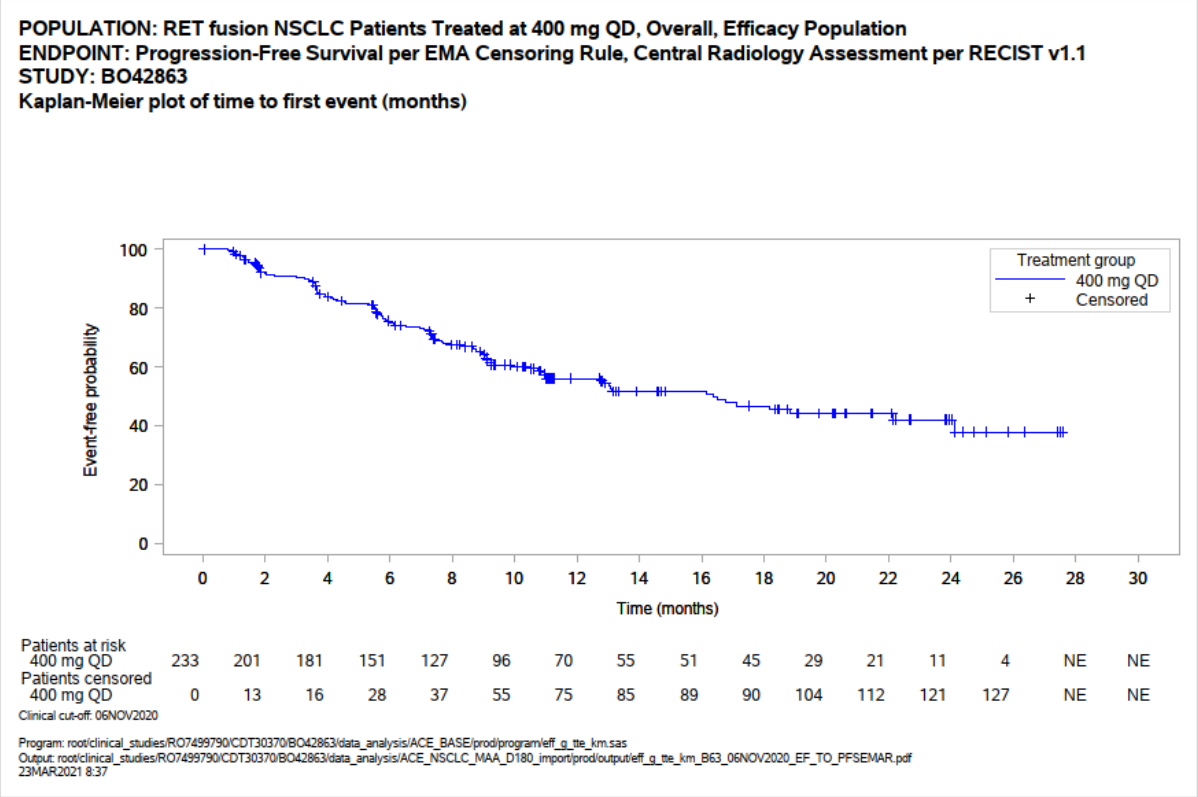


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben in der ARROW-Studie (Effektivitätspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Plots für die Subpopulationen der behandlungs-naiven und vorbehandelten Patienten sind in Anhang 4-G dargestellt.

Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin) bei behandlungs-naiven Patienten

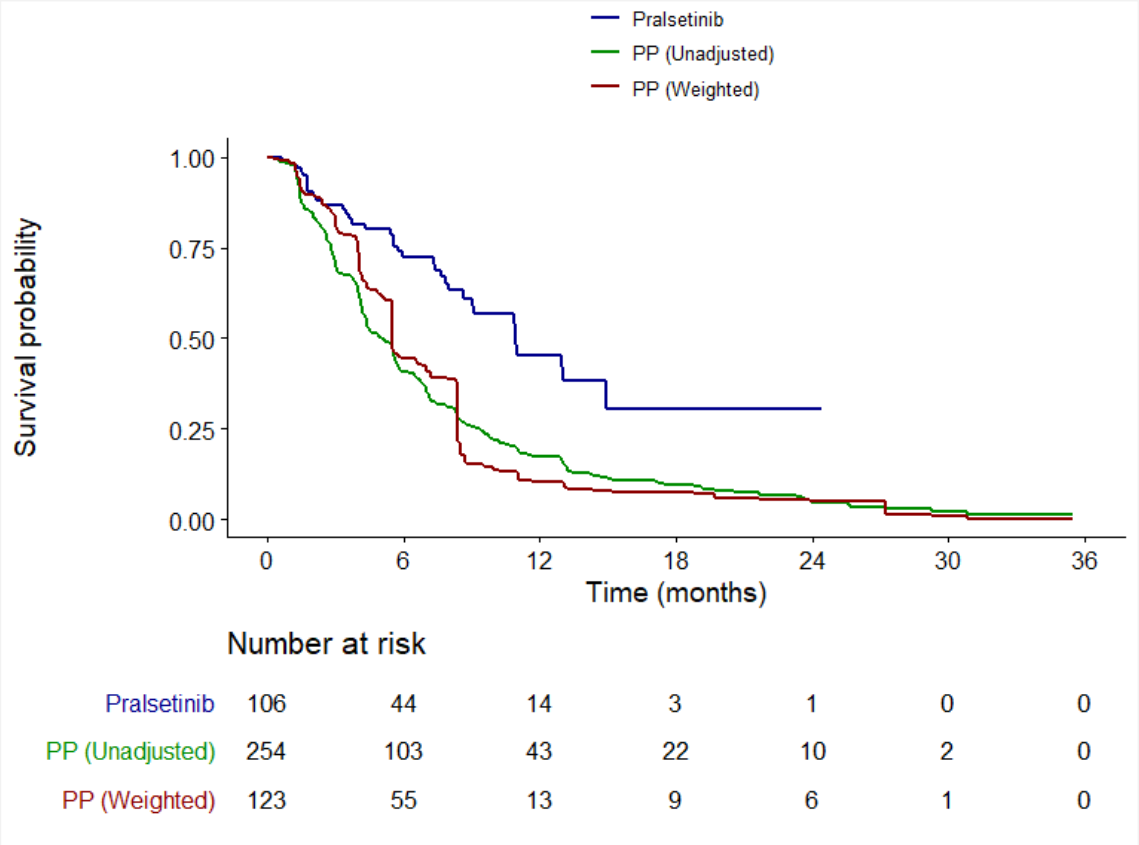


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der behandlungs-naiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin; PP) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der behandlungsnaiven Patienten in der ARROW-Studie im Vergleich gegenüber der Studie IMpower 132 (Vergleichsarm Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ARROW vs. IMpower 132 (Vergleichsarm: Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin)							
	Pralsetinib			**Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin**			
Daten	**Analyse-population N**	**Patienten mit Ereignis n**	**medianes PFS (INV) in Monaten [95 %-KI]**	**Analyse-population N**	**Patienten mit Ereignis n**	**medianes PFS (INV) in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**
Original	106	37	10,9 [9,0; n.e.]	254	244	5,0 [4,3; 5,7]	0,42 [0,30; 0,59]
Gewichtet; IPW, ATT	**106**	**37**	**10,9 [9,0; n.e.]**	**123***	**120**	**5,5 [4,4; 8,3]**	**0,40 [0,27; 0,61]**

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n.e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); INV: Prüfarzt-bewertet (Investigator-assessed)
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
*Dies ist die Summe der Gewichte; die Patientenanzahl in der gewichteten Population entspricht der ursprünglichen Population.
Quelle: Anhang 4-G

Im Propensity Score-adjustierten Vergleich zeigte Pralsetinib gegenüber einer Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin (IMpower 132) basierend auf der Prüfarzt-Bewertung eine Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 60 %. Der Behandlungseffekt von Pralsetinib war somit konsistent zum nicht-adjustierten Vergleich, der eine Risikoreduktion von 58 % ergab.

4.3.2.3.3.4 EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ARROW	Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (56). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Symptomatik sind wie folgt: • Schmerzen (2 Fragen) • Dyspnoe (1 Frage) • Schlafstörungen (1 Frage) • Fatigue (3 Fragen) • Diarrhoe (1 Frage) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) • Appetitverlust (1 Frage) • Obstipation (1 Frage) Die Domäne finanzielle Schwierigkeiten wird in diesem Dossier nicht berichtet, da es sich nicht um ein klinisches Symptom handelt. In der ARROW-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 an dem ersten Tag der Zyklen 1-12 bei Patienten erhoben, die unter Amendment 4.1 oder höher eingeschlossen wurden und somit ihr Einverständnis zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte gegeben haben (PRO-Population). Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die entsprechende Symptomatik. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (25, 26). Die Responder-Analysen basieren auf den Patienten der PRO-Population, die einen ausgefüllten Fragebogen zu Studienbeginn hatten. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies. Ergänzend wird die Analyse basierend auf einer Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Anhang 4-G dargestellt. Zudem werden die Verlaufsgrafiken der Mittelwerte basierend auf der PRO-Population für die Domänen dargestellt. Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 06.11.2020.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; PRO: Patient reported Outcome	

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARROW	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ARROW-Studie wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 4-56: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Symptomatik in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 108)		**Vorbehandelte Patienten (N = 113)**		**Gesamt (N = 221)**	
Visite	**N**	**Minimum RQ (%)**	**N**	**Minimum RQ (%)**	**N**	**Minimum RQ (%)**
Baseline	108	96,3	113	94,7	221	95,5
Woche 4	108	88,0	113	82,3	221	85,1
Woche 8	92	85,9	101	91,1	193	88,6
Woche 12	79	88,6	97	92,8	176	90,9
Woche 16	69	84,1	95	89,5	164	87,2
Woche 20	59	93,2	89	93,3	148	93,2
Woche 24	56	87,5	81	90,1	137	89,1
Woche 28	55	92,7	74	93,2	129	93,0
Woche 32	48	85,4	71	88,7	119	87,4
Woche 36	41	73,2	71	90,1	112	83,9
Woche 40	37	86,5	67	86,6	104	86,5
Woche 44	31	83,9	64	90,6	95	88,4
Woche 48	23	52,2	58	56,9	81	55,6
Woche 52	19	21,1	45	15,6	64	17,2
Woche 56	17	35,3	37	32,4	54	33,3
Woche 60	11	9,1	32	3,1	43	4,7
Woche 64	10	30,0	31	29,0	41	29,3
Woche 68	6	16,7	28	3,6	34	5,9
Woche 72	6	16,7	28	14,3	34	14,7
Woche 76	6	16,7	25	8,0	31	9,7
Woche 80	5	0,0	25	24,0	30	20
Woche 84	1	0,0	18	5,6	19	5,3
Woche 88	1	0,0	14	14,3	15	13,3
Woche 92	1	0,0	7	0,0	8	0,0

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Symptomatik des EORTC QLQ-C30 waren über den Studienverlauf hoch. Bis einschließlich Woche 44 lagen sie im aktuellen Datenschnitt in der Gesamtpopulation jeweils bei ≥ 80 %. Ab Woche 48 war die Erhebung des EORTC QLQ-C30 im Rahmen der Studie nicht mehr vorgesehen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30); 10-Punkte Zunahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 108)		**Vorbehandelte Patienten (N = 113)**		**Gesamt (N = 221)**	
Domäne	**n/N**	**% [95 %-KI]**	**n/N**	**% [95 %-KI]**	**n/N**	**% [95 %-KI]**
Schmerzen	27/104	26,0 [18,5; 35,1]	41/108	38,0 [29,4; 47,4]	68/212	32,1 [26,2; 38,6]
Dyspnoe	29/104	27,9 [20,2; 37,2]	42/107	39,3 [30,5; 48,7]	71/211	33,6 [27,6; 40,3]
Schlafstörungen	29/104	27,9 [20,2; 37,2]	39/108	36,1 [27,7; 45,5]	68/212	32,1 [26,2; 38,6]
Fatigue	44/104	42,3 [33,3; 51,9]	64/108	59,3 [49,8; 68,1]	108/212	50,9 [44,3; 57,6]
Diarrhoe	33/104	31,7 [23,6; 41,2]	45/108	41,7 [32,8; 51,1]	78/212	36,8 [30,6; 43,5]
Übelkeit und Erbrechen	17/104	16,3 [10,5; 24,6]	34/108	31,5 [23,5; 40,7]	51/212	24,1 [18,8; 30,2]
Appetitverlust	26/104	25,0 [17,7; 34,1]	38/108	35,2 [26,8; 44,6]	64/212	30,2 [24,4; 36,7]
Obstipation	56/104	53,8 [44,3; 63,1]	56/108	51,9 [42,5; 61,0]	112/212	52,8 [46,1; 59,4]

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Quelle: Anhang 4-G

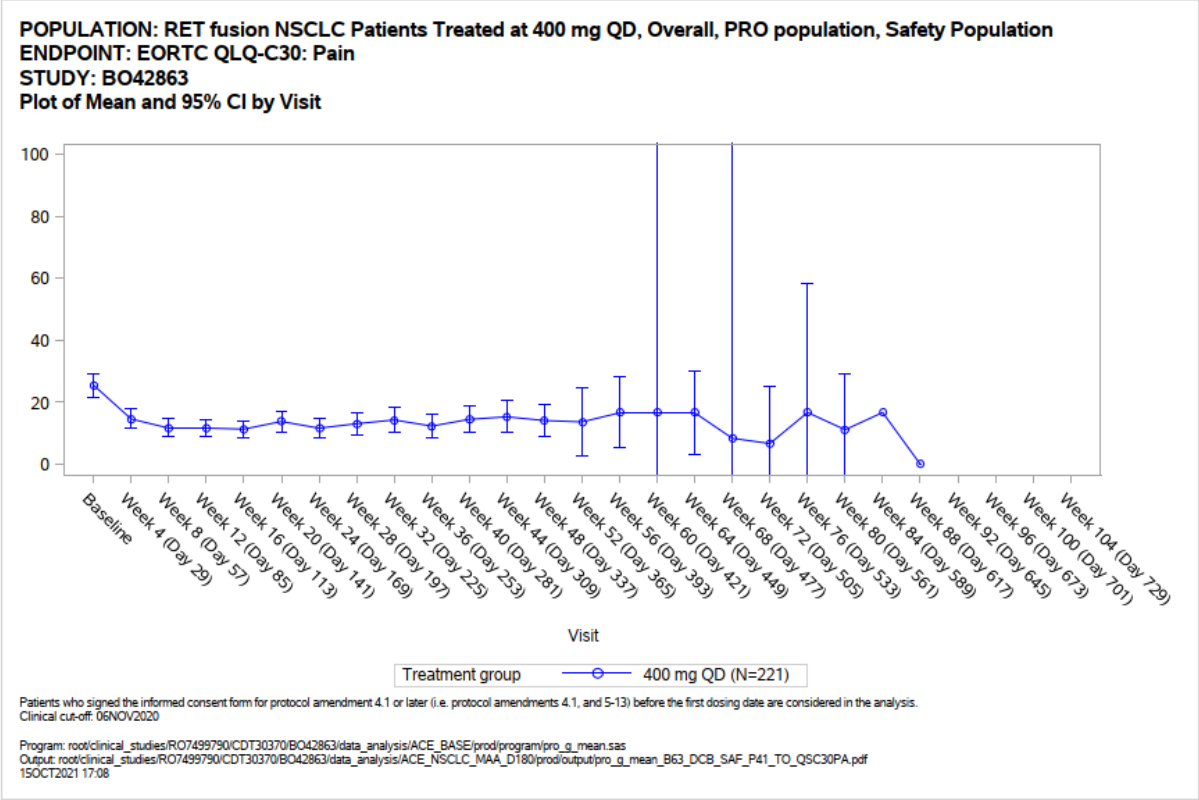


Abbildung 4-11: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Schmerzen) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

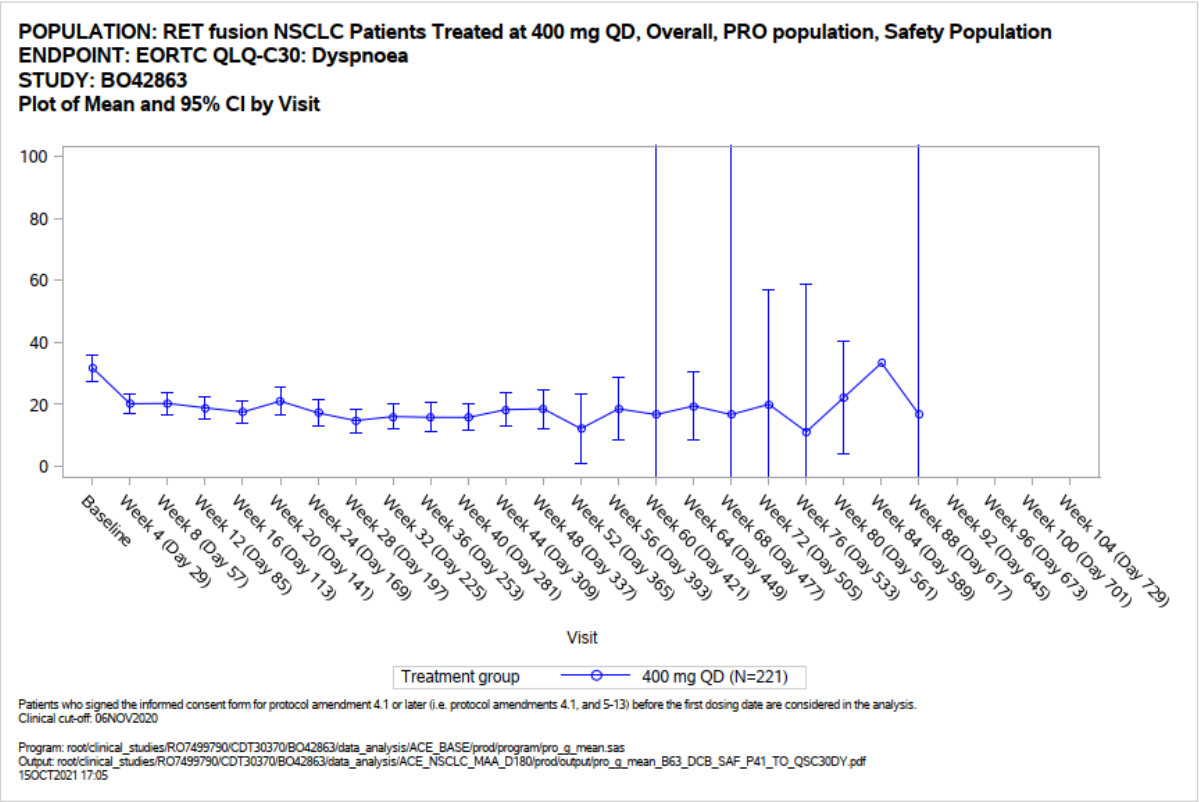


Abbildung 4-12: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Dyspnoe) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

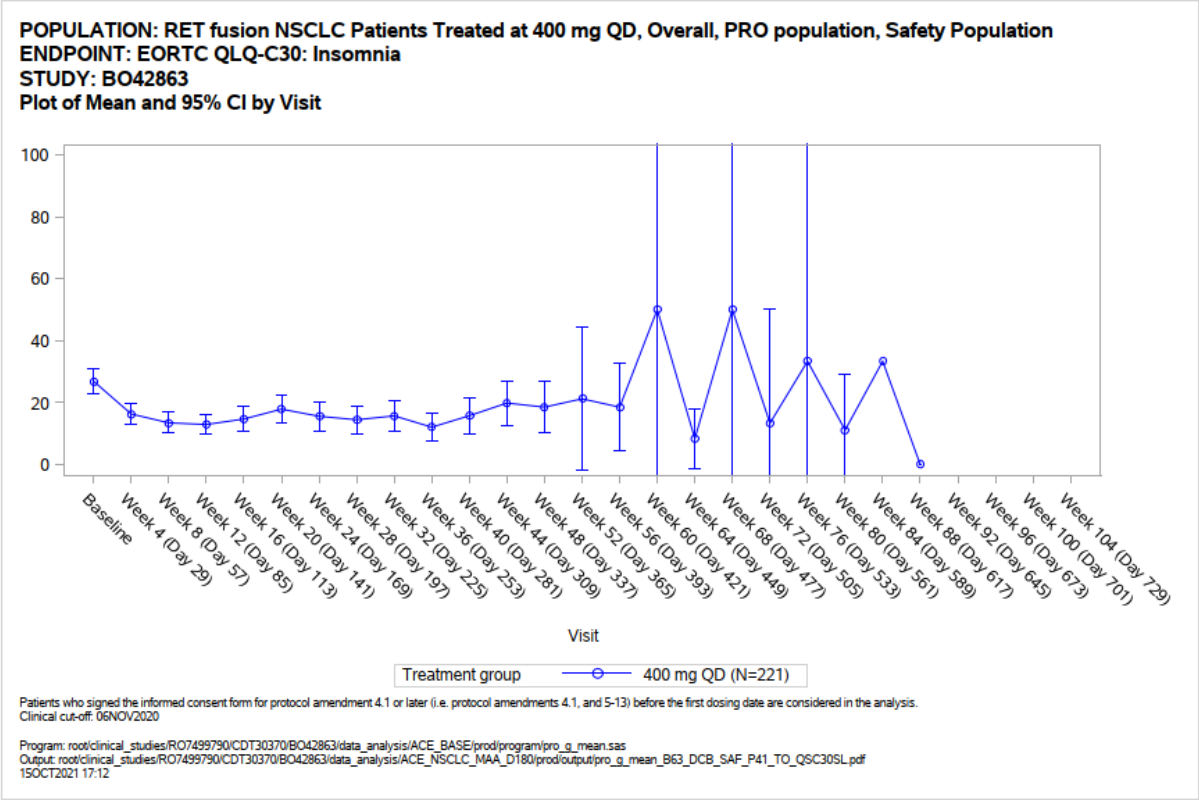


Abbildung 4-13: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Schlafstörungen) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

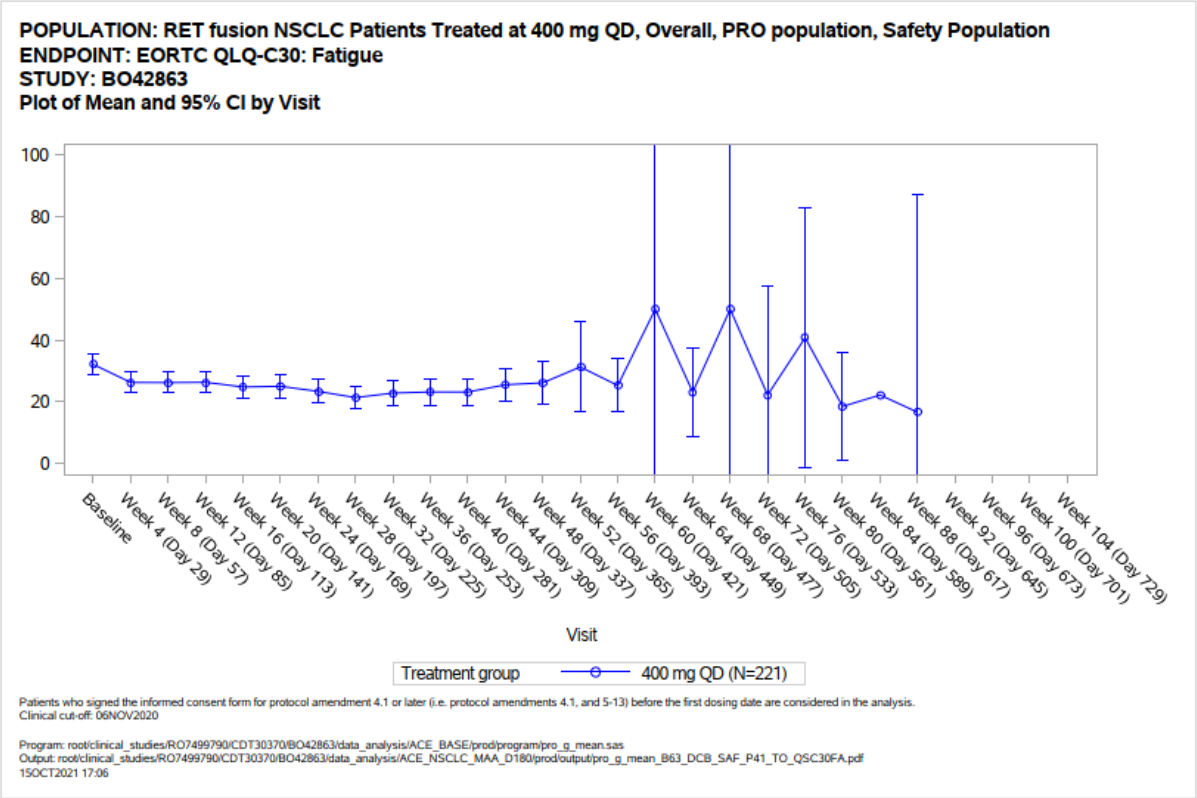


Abbildung 4-14: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Fatigue) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

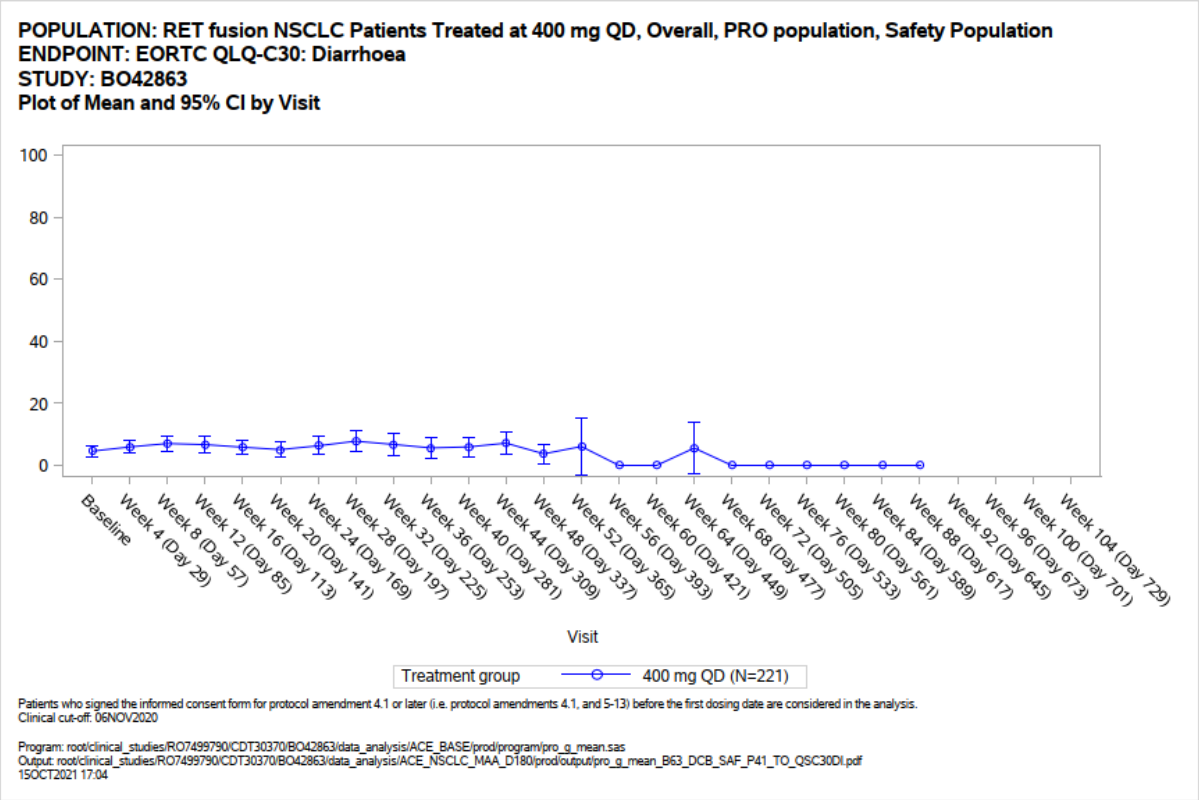


Abbildung 4-15: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Diarrhoe) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

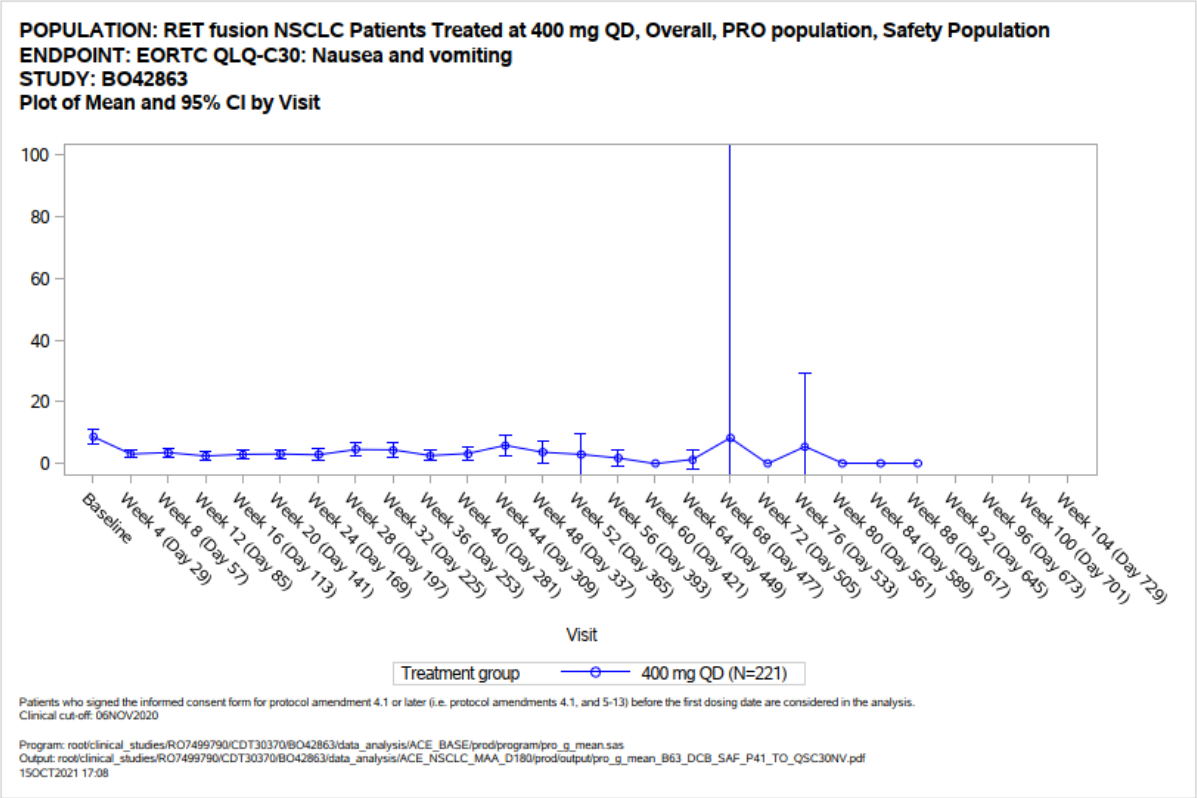


Abbildung 4-16: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Übelkeit und Erbrechen) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

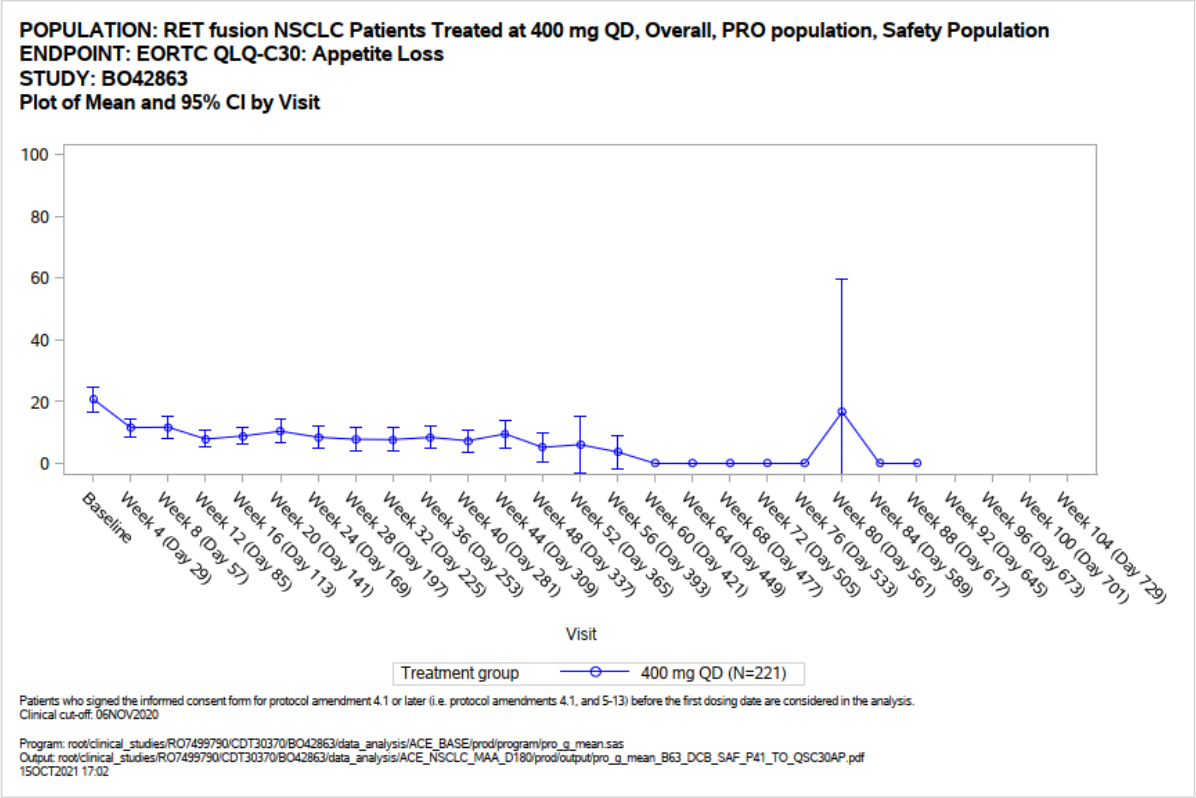


Abbildung 4-17: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Appetitverlust) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

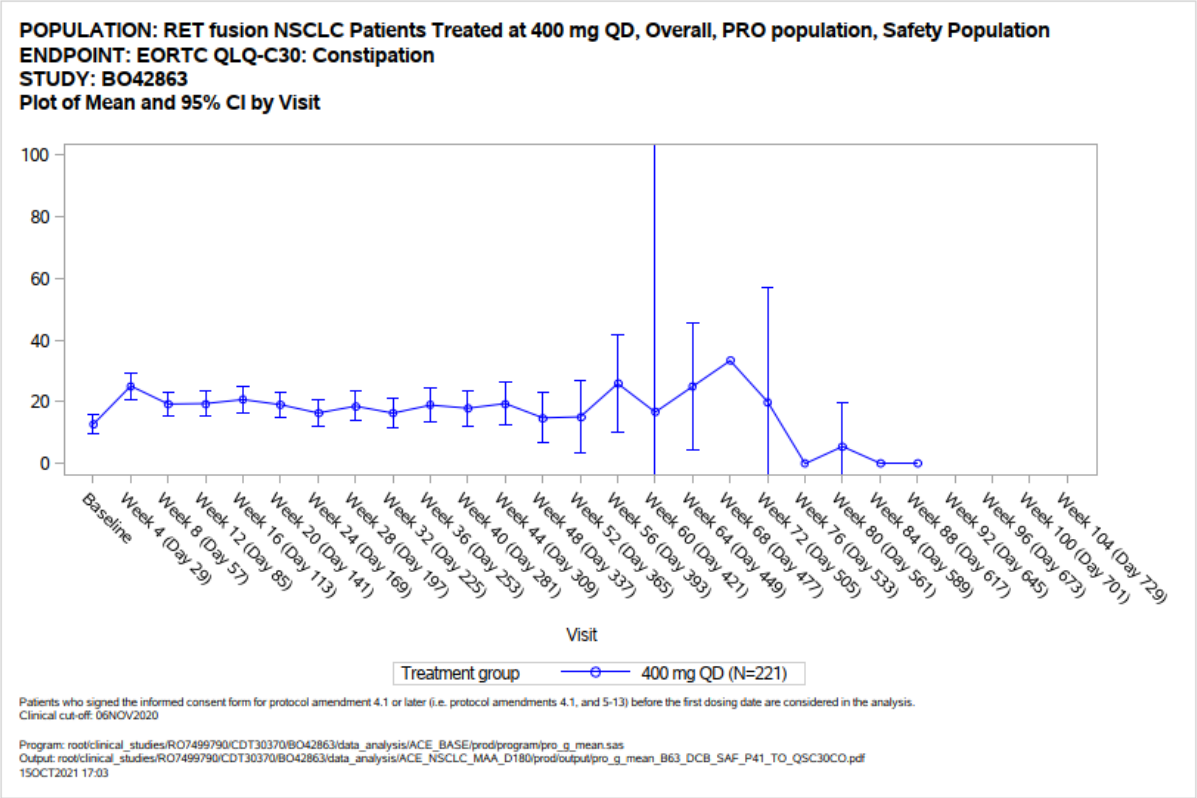


Abbildung 4-18: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomatik (Domäne: Obstipation) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da die Erhebung des EORTC QLQ-C30 nur bis einschließlich Woche 44 vorgesehen war, sind zuverlässige Aussagen nur bis zu diesem Zeitpunkt möglich. Die Darstellungen der Mittelwerte zeigen, dass es zeitnah zu einer Verbesserung der Symptomatik (Abnahme der Werte) in den meisten Domänen kommt, die zudem über die dokumentierten Wochen stabil beibehalten wird. Dazu gehörten auch die patientenrelevanten Symptome Schmerz, Atemnot und weniger ausgeprägt Fatigue. Ausgenommen von der Verbesserung auf Basis der Mittelwertsverläufe sind die Symptome Diarrhoe und Verstopfung, bei denen sich zu Beginn der Therapie eine leichte Verschlechterung (Anstieg der Werte) andeutet. Die entsprechenden Mittelwertsverläufe für die Subpopulationen der behandlungs-naiven und vorbehandelten Patienten sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.5 EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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 EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ARROW	Der EORTC QLQ-C30 ist der validierte und akzeptierte patientenberichtete Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen onkologischen klinischen Studien teilnehmen (56). Er besteht aus 30 Fragen (Items) und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität sowie Skalen zur Messung der Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation und die Erfassung finanzieller Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Die Domänen mit Bezug auf die Lebensqualität sind wie folgt: • Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (2 Fragen) • Körperliche Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) In der ARROW-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 an dem ersten Tag der Zyklen 1-12 bei Patienten erhoben, die unter Amendment 4.1 oder höher eingeschlossen wurden und somit ihr Einverständnis zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte gegeben haben (PRO-Population). Für die Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Scoring Manual. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität bzw. Funktion. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (25, 26). Die Responder-Analysen basieren auf den Patienten der PRO-Population, die einen ausgefüllten Fragebogen zu Studienbeginn hatten. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufwies. Ergänzend wird die Analyse basierend auf einer Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Anhang 4-G dargestellt. Zudem werden die Verlaufsgrafiken der Mittelwerte basierend auf der PRO-Population für die Domänen dargestellt. Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 06.11.2020.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; PRO: Patient reported Outcome	

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 den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARROW	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ARROW-Studie wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 108)		**Vorbehandelte Patienten (N = 113)**		**Gesamt (N = 221)**	
Visite	**N**	**Minimum RQ (%)**	**N**	**Minimum RQ (%)**	**N**	**Minimum RQ (%)**
Baseline	108	96,3	113	95,6	221	95,9
Woche 4	108	88,9	113	84,1	221	86,4
Woche 8	92	85,9	101	91,1	193	88,6
Woche 12	79	88,6	97	92,8	176	90,9
Woche 16	69	84,1	95	88,4	164	86,6
Woche 20	59	93,2	89	92,1	148	92,6
Woche 24	56	87,5	81	90,1	137	89,1
Woche 28	55	92,7	74	93,2	129	93,0
Woche 32	48	85,4	71	88,7	119	87,4
Woche 36	41	73,2	71	91,5	112	84,8
Woche 40	37	86,5	67	88,1	104	87,5
Woche 44	31	83,9	64	90,6	95	88,4
Woche 48	23	52,2	58	56,9	81	55,6
Woche 52	19	21,1	45	15,6	64	17,2
Woche 56	17	35,3	37	32,4	54	33,3
Woche 60	11	9,1	32	3,1	43	4,7
Woche 64	10	30,0	31	29,0	41	29,3
Woche 68	6	16,7	28	3,6	34	5,9
Woche 72	6	16,7	28	14,3	34	14,7
Woche 76	6	16,7	25	8,0	31	9,7
Woche 80	5	0,0	25	24,0	30	20
Woche 84	1	0,0	18	5,6	19	5,3
Woche 88	1	0,0	14	14,3	15	13,3
Woche 92	1	0,0	7	0,0	8	0,0

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; RQ: Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt, basierend auf N
Quelle: Anhang 4-G

Die Rücklaufquoten in den Domänen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 waren über den Studienverlauf hoch. Bis einschließlich Woche 44 lagen sie im aktuellen Datenschnitt in der Gesamtpopulation jeweils bei ≥ 80 %. Ab Woche 48 war die Erhebung des EORTC QLQ-C30 im Rahmen der Studie nicht mehr vorgesehen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität (EORTC QLQ-C30); 10-Punkte Abnahme im Vergleich zu Baseline (Verschlechterung) in der ARROW-Studie (PRO-Population, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungs-naive Patienten (N = 108)		**Vorbehandelte Patienten (N = 113)**		**Gesamt (N = 221)**	
Domäne	**n/N**	**% [95 %-KI]**	**n/N**	**% [95 %-KI]**	**n/N**	**% [95 %-KI]**
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	38/104	36,5 [27,9; 46,1]	49/108	45,4 [36,3; 54,8]	87/212	41,0 [34,6; 47,8]
Körperliche Funktion	23/104	22,1 [15,2; 31,0]	48/108	44,4 [35,4; 53,8]	71/212	33,5 [27,5; 40,1]
Rollenfunktion	48/104	46,2 [36,9; 55,7]	49/108	45,4 [36,3; 54,8]	97/212	45,8 [39,2; 52,5]
Emotionale Funktion	31/104	29,8 [21,9; 39,2]	35/108	32,4 [24,3; 41,7]	66/212	31,1 [25,3; 37,7]
Kognitive Funktion	41/104	39,4 [30,6; 49,0]	47/108	43,5 [34,6; 52,9]	88/212	41,5 [35,1; 48,2]
Soziale Funktion	41/104	39,4 [30,6; 49,0]	42/108	38,9 [30,2; 48,3]	83/212	39,2 [32,8; 45,9]

KI: Konfidenzintervall (nach Wilson), N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis
Quelle: Anhang 4-G

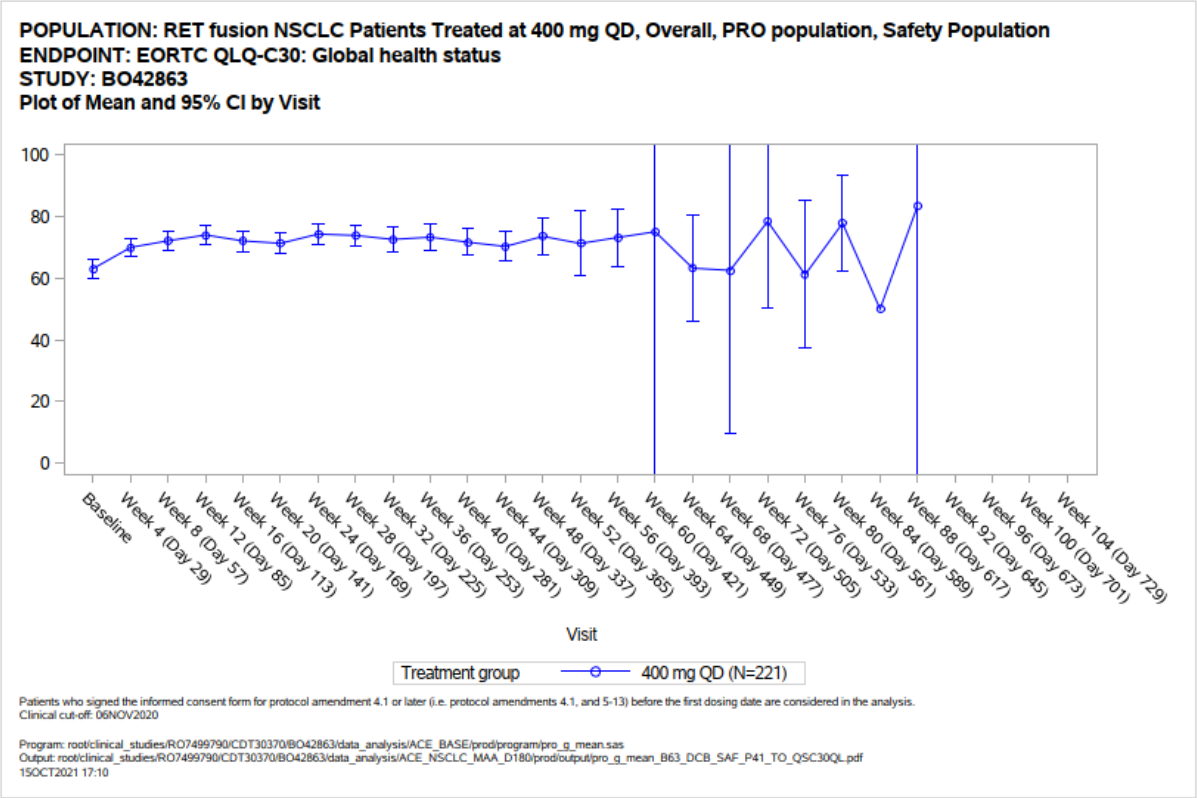


Abbildung 4-19: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

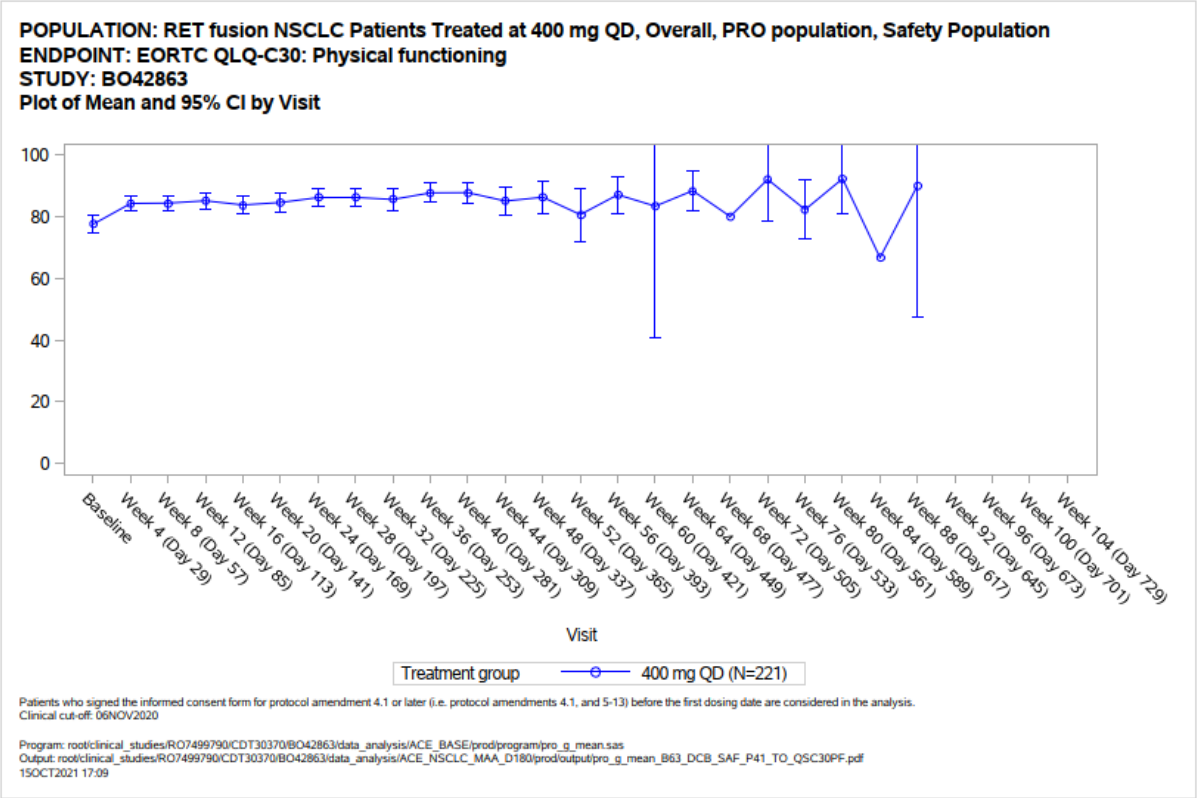


Abbildung 4-20: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Körperliche Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

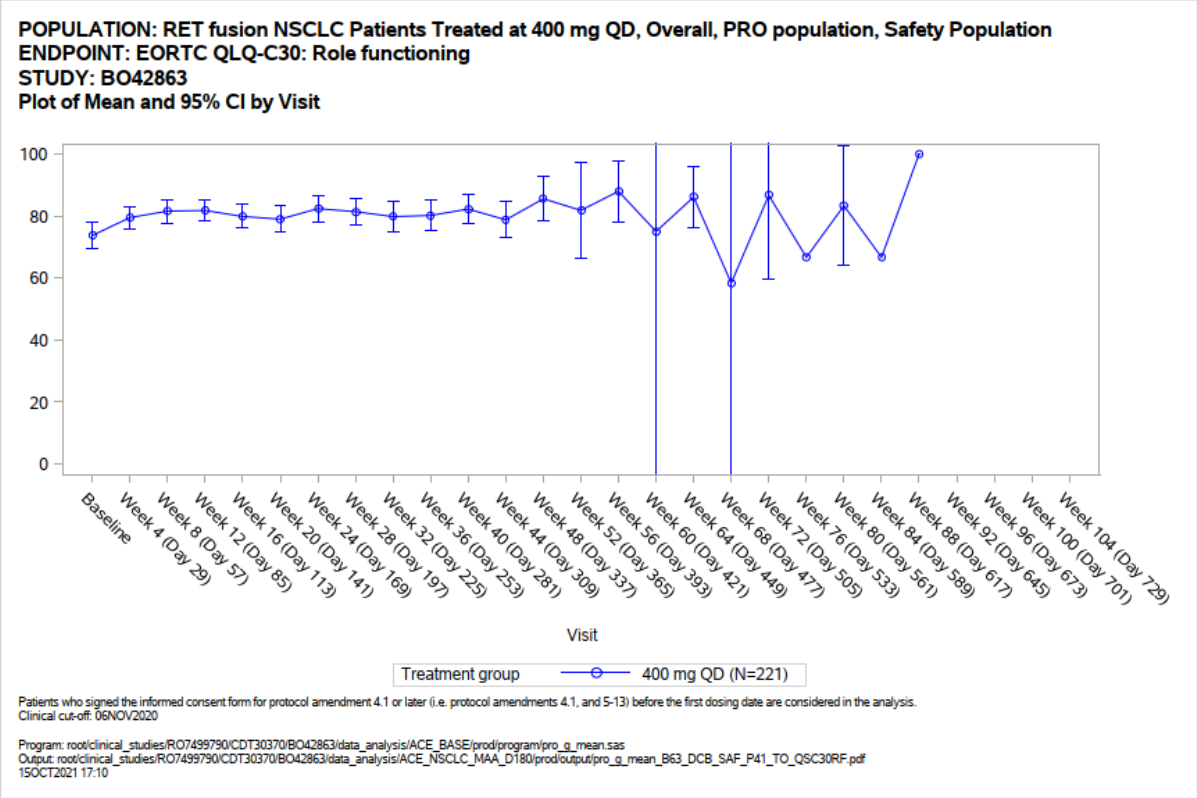


Abbildung 4-21: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Rollenfunktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

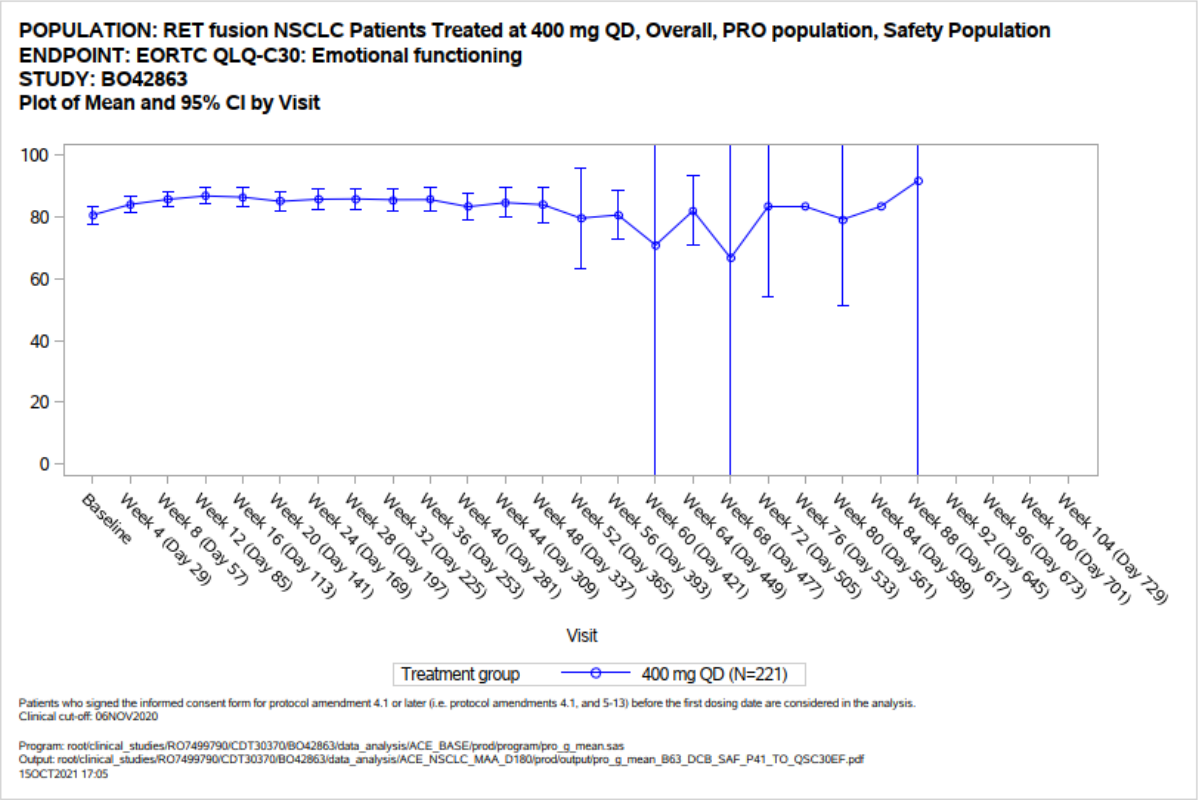


Abbildung 4-22: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Emotionale Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

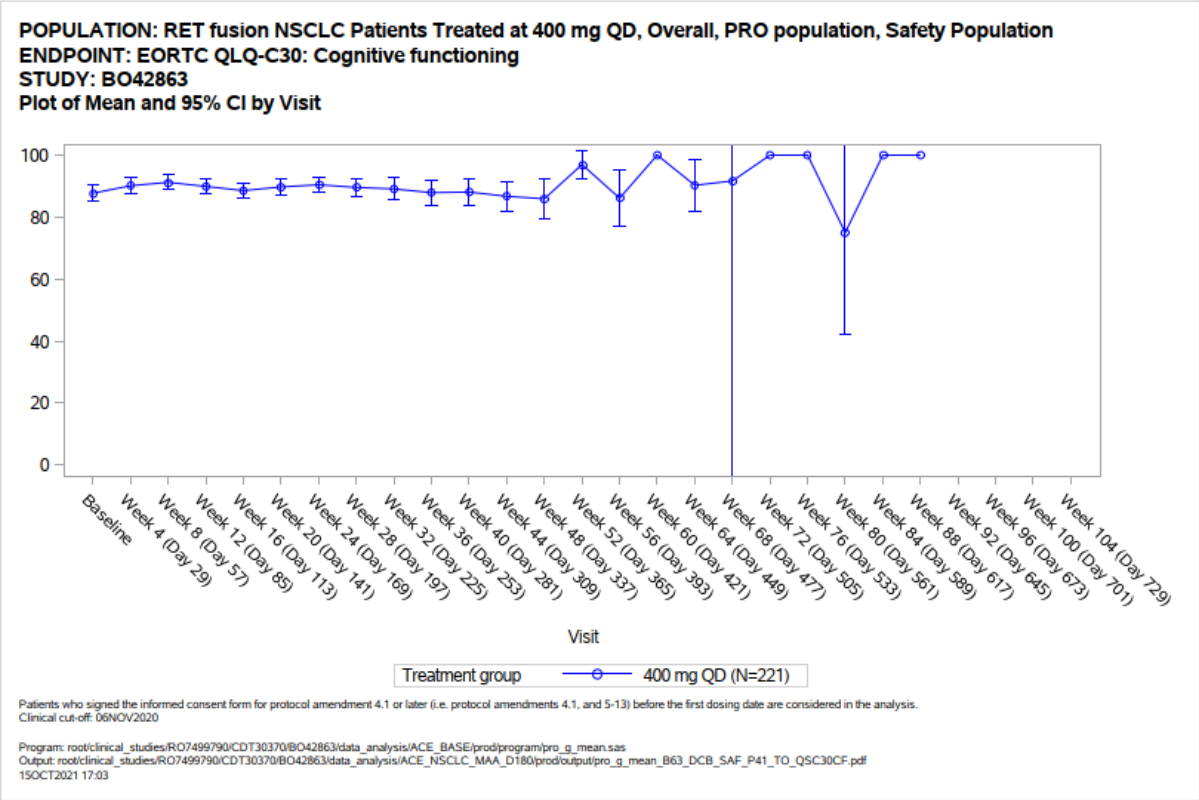


Abbildung 4-23: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Kognitive Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

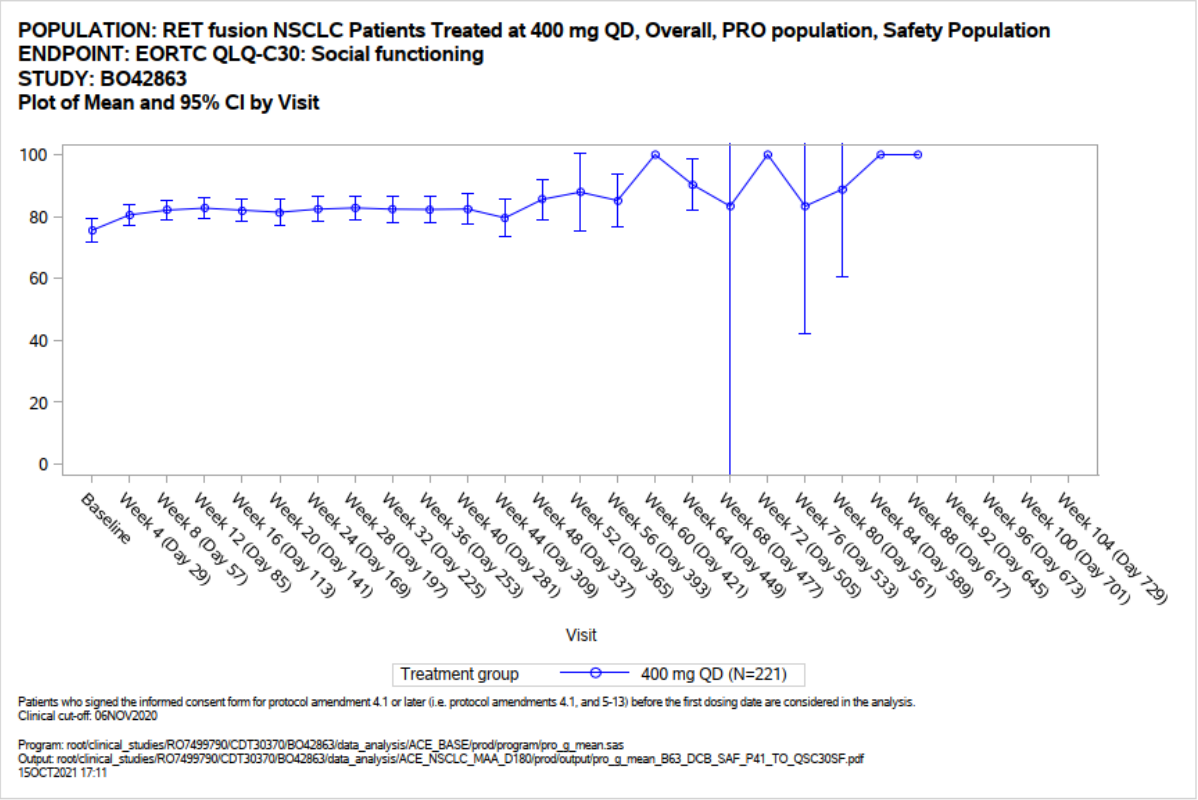


Abbildung 4-24: Mittelwertsverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Domäne: Soziale Funktion) in der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020, PRO-Population) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da in der ARROW-Studie die Erhebung des EORTC QLQ-C30 nur bis einschließlich Woche 44 vorgesehen war, sind zuverlässige Aussagen nur bis zu diesem Zeitpunkt möglich. Die Darstellung der Mittelwerte zeigt, dass es zeitnah zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Anstieg der Werte) in allen Domänen kommt, die zudem über die dokumentierten Wochen stabil beibehalten wird. Die entsprechenden Mittelwertsverläufe für die Subpopulationen der behandlungs-naiven und vorbehandelten Patienten befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.2.3.3.6 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
ARROW	Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen Pralsetinib verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden durch den Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF = Electronic case report form) dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand der NCI CTCAE v.4.03 bestimmt und nach Preferred Term (PT) und Systemorganklassen (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.1) klassifiziert. Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 30 Tage nach der letzten Dosierung von Pralsetinib erhoben. Die Erhebung schwerwiegender UE (SUE) erfolgte bereits ab dem Zeitpunkt des Unterzeichnens der Einverständniserklärung und wurde bei SUE mit einem zur Studienmedikation als möglich erachteten Kausalzusammenhang auch über die Dauer von 30 Tagen nach der letzten Dosierung fortgesetzt. Alle UE mit einem zur Studienmedikation als möglich erachteten Kausalzusammenhang wurden nachbeobachtet, bis sie abgeklungen waren, sich stabilisiert hatten, zum Zustand vor der Exposition zurückgekehrt waren, als Ursache eine andere Erkrankung festgestellt oder eine Folgetherapie initiiert worden war. Abnormale Laborwerte wurden nicht eigens als UE erhoben, sofern keiner der folgenden Punkte zutraf: der Laborwert führte zum Therapieabbruch, zu einer Verzögerung der Medikationsgabe, einer Dosisanpassung oder einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft. Klinische Symptome oder Diagnosen, die im Rahmen einer Verschlechterung der Grunderkrankung auftraten, sollten nicht als separate (S)UE bzw. Todesursachen notiert werden. Stattdessen sollte in diesem Fall das Ereignis (PT) „Krankheitsprogression“ (engl.: „disease progression“) zur Beschreibung des (S)UE bzw. der Todesursache verwendet werden. Im Falle, dass sich das Ereignis nicht eindeutig einer Krankheitsprogression zuordnen ließ, konnte es auch mit einer abweichenden Bezeichnung als (S)UE eingetragen werden. Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsende auftraten, wurden als Todesfälle im Rahmen der Studienlaufzeit gewertet. Für die Darstellung in Modul 4 dieses Dossiers wurden die Ereignisse des PT „disease progression“ in den UE Analysen nicht berücksichtigt. Die entsprechenden Ergebnistabellen sind im Anhang 4-G zu finden und mit der Beschreibung „disease-related events excluded“ gekennzeichnet. Ergebnisse von Analysen unter Einschluss dieser Ereignisse finden sich ebenfalls im Anhang 4-G. <u>Statistische Methoden</u>: Die Inzidenzraten werden nach MedDRA SOC und PT zusammengefasst und als absolute und in Bezug auf die Patientenzahl als relative Häufigkeiten dargestellt. Die Darstellung der generellen Verträglichkeit umfasst folgende Inzidenzraten: • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führten • Gesamtrate nicht schwere UE (Grad 1 und Grad 2)

- Gesamtrate schwere UE (Grad ≥ 3)
- Gesamtrate UE Grad 1
- Gesamtrate UE Grad 2
- Gesamtrate UE Grad 3
- Gesamtrate UE Grad 4
- Gesamtrate UE Grad 5

Einstufung nach NCI CTCAE-Schweregraden

Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte nach den NCI CTCAE Kriterien (Version 4.03). Patienten mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.

Patienten mit SUE

Ein SUE ist jedes UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich (d.h. das UE ist tödlich oder führt unweigerlich zum Tode)
- Lebensbedrohlich (d.h. durch das UE ist nach Ansicht des Prüfarztes für den Patienten das Risiko zu versterben gegeben)
- Erfordert eine stationäre Behandlung oder macht eine Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich
- Führt zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität
- Führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern des Neugeborenen/Säuglings
- Ist nach Ermessen des Prüfarztes medizinisch signifikant und erfordert medizinische/chirurgische Interventionen, um eines der oben genannten Kriterien abzuwenden

Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit Pralsetinib berichtet wurde.

Spezifische Verträglichkeit: Patienten mit a priori definierten UE von besonderem Interesse (AESI)

AESI werden basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um eine enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten. Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse laut Einschätzung der EMA für die Bewertung des Sicherheitsprofils der Substanz essenziell ist.

Spezifische Verträglichkeit	**Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse**
Pneumonitis/ILD	PT: Pneumonitis, Interstitial lung disease
Hypertonie	PT: Hypertension, Blood pressure increased
Hämorrhagische Ereignisse	PT: Adrenal haemorrhage, Anastomotic ulcer haemorrhage, Auricular haematoma, Blood blister, Blood urine, Brain stem haemorrhage, Breast haemorrhage, Broad ligament

		haematoma, Cephalhaematoma, Cerebellar haemorrhage, Cerebral haemorrhage, Colonic haematoma, Conjunctival haemorrhage, Cystitis haemorrhagic, Diarrhoea haemorrhagic, Diverticulitis intestinal haemorrhagic, Diverticulum intestinal haemorrhagic, Duodenal ulcer haemorrhage, Duodenitis haemorrhagic, Dysfunctional uterine bleeding, Ear haemorrhage, Ecchymosis, Encephalitis haemorrhagic, Enterocolitis haemorrhagic, Epistaxis, Exsanguination, Extradural haematoma, Extravasation blood, Eye haemorrhage, Gastric haemorrhage, Gastric ulcer haemorrhage, Gastric ulcer haemorrhage, obstructive, Gastritis haemorrhagic, Gastrointestinal haemorrhage, Gingival bleeding, Haemarthrosis, Haematemesis, Haematocoele, Haematochezia, Haematoma, Haematospermia, Haematuria, Blood urine present, Haemoptysis, Haemorrhage in pregnancy, Haemorrhage intracranial, Haemorrhage subcutaneous, Haemorrhage subepidermal, Haemorrhagic cerebral infarction, Haemorrhagic disorder, Haemorrhagic stroke, Haemothorax, Hepatic haematoma, Hepatic haemorrhage, Hyphaema, Increased tendency to bruise, Intracranial tumour haemorrhage, Intraventricular haemorrhage, Kidney contusion, Melaena, Menometrorrhagia, Menorrhagia, Metrorrhagia, Mouth haemorrhage, Muscle haemorrhage, Nephritis haemorrhagic, Nipple exudate bloody, Oesophageal haemorrhage, Oesophageal ulcer haemorrhage, Oesophageal varices haemorrhage, Oesophagitis haemorrhagic, Optic disc haemorrhage, Optic nerve sheath haemorrhage, Ovarian haematoma, Pancreatic haemorrhage, Pancreatitis haemorrhagic, Pelvic haematoma obstetric, Penile haemorrhage, Peptic ulcer haemorrhage, Pericardial haemorrhage, Perineal haematoma, Periorbital haematoma, Peritoneal haemorrhage Petechiae, Pharyngeal haemorrhage, Proctitis haemorrhagic, Prostatic haemorrhage, Pulmonary alveolar haemorrhage, Pulmonary contusion, Pulmonary haemorrhage, Purpura, Purpura fulminans, Purpura senile, Rectal haemorrhage, Rectal ulcer haemorrhage, Renal haematoma, Renal haemorrhage, Respiratory tract

		haemorrhage, Retinal haemorrhage, Retroperitoneal haemorrhage, Ruptured cerebral aneurysm, Scrotal haematoma, Splenic haematoma, Splenic haemorrhage, Splinter haemorrhages, Stomatitis haemorrhagic, Subarachnoid haemorrhage, Subcutaneous haematoma, Subdural haematoma, Subdural haematoma evacuation, Subdural haemorrhage, Thrombocytopenic purpura, Thrombotic thrombocytopenic purpura, Tongue haematoma, Upper gastrointestinal haemorrhage, Urinary bladder haemorrhage, Uterine haemorrhage, Vaginal haematoma, Vaginal haemorrhage, Vascular purpura, Vitreous haemorrhage, Vulval haematoma, Vulval haematoma evacuation, Gastroduodenitis haemorrhagic, Myocardial haemorrhage, Nail bed bleeding, Spinal cord haemorrhage, Spinal epidural haemorrhage, Lip haemorrhage, Perirenal haematoma, Anal haemorrhage, Urethral haemorrhage, Tumour haemorrhage, Pituitary haemorrhage, Shock haemorrhagic, Melaena neonatal, Tongue haemorrhage, Mediastinal haematoma, Cervix haematoma uterine, Cervix haemorrhage uterine, Urogenital haemorrhage, Spinal epidural haematoma, Spinal subdural haematoma, Application site purpura, Skin ulcer haemorrhage, Chronic gastrointestinal bleeding, Haematosalpinx, Scleral haemorrhage, Contusion, Lower gastrointestinal haemorrhage, Parotid gland haemorrhage, Soft tissue haemorrhage, Wound haemorrhage, Retinopathy haemorrhagic, Corneal bleeding, Haematoma infection, Testicular haemorrhage, Osteorrhagia, Haemorrhagic anaemia, Brain contusion, Large intestinal haemorrhage, Small intestinal haemorrhage, Meningorrhagia, Eyelid bleeding, Traumatic haemorrhage, Gastroduodenal haemorrhage, Cerebral haematoma, Haemorrhagic tumour necrosis, Haemorrhoidal haemorrhage, Pelvic haematoma, Pulmonary haematoma, Haemorrhagic transformation stroke, Haemorrhage, Haemorrhage coronary artery, Haemorrhage urinary tract, Postmenopausal haemorrhage, Mediastinal haemorrhage, Anastomotic haemorrhage, Intra-abdominal haemorrhage, Gastrointestinal ulcer

		haemorrhage, Palpable purpura, Ciliary body haemorrhage, Iris haemorrhage, Tonsillar haemorrhage, Ocular retrobulbar haemorrhage, Gastric varices haemorrhage, Bloody discharge, Purpura non-thrombocytopenic, Peritoneal haematoma, Retroperitoneal haematoma, Thalamus haemorrhage, Putamen haemorrhage, Haemobilia, Acute haemorrhagic leukoencephalitis, Parathyroid haemorrhage, Papillary muscle haemorrhage, Intestinal haemorrhage, Haemorrhagic cyst, Adrenal haematoma, Intracranial haematoma, Haemorrhagic urticaria, Haemorrhagic ascites, Renal cyst haemorrhage, Mesenteric haemorrhage, Haematoma evacuation, Haemorrhagic ovarian cyst, Arterial haemorrhage, Cerebellar haematoma, Genital haemorrhage, Intra-abdominal haemorrhage, Large intestinal ulcer haemorrhage, Mucosal haemorrhage, Traumatic intracranial haemorrhage, Scrotal haematocoele, Small intestinal ulcer haemorrhage, Ulcer haemorrhage, Intracerebral haematoma evacuation, Tracheal haemorrhage, Bladder tamponade, Haemorrhagic diathesis, Thoracic haemorrhage, Haematotympanum, Pelvic haemorrhage, Vulval haemorrhage, Uterine haematoma, Anal ulcer haemorrhage, Polymenorrhagia, Angina bullosa haemorrhagica, Thyroid haemorrhage, Skin haemorrhage, Breast haematoma, Tooth socket haemorrhage, Eyelid haematoma, Coital bleeding, Spontaneous haematoma, Venous haemorrhage, Bronchial haemorrhage, Laryngeal haemorrhage, Ovarian haemorrhage, Spermatic cord haemorrhage, Ureteric haemorrhage, Bone contusion, Lip haematoma, Basal ganglia haemorrhage, Liver contusion, Cerebral microhaemorrhage, Astringent therapy, Abdominal wall haematoma, Bloody peritoneal effluent, Haemorrhagic erosive gastritis, Abdominal wall haemorrhage, Haemorrhagic hepatic cyst, Aortic intramural haematoma, Pharyngeal haematoma, Splenic varices haemorrhage, Umbilical haematoma, Subgaleal haematoma, Paranasal sinus haematoma, Intestinal haematoma, Lacrimal haemorrhage, Penile haematoma, Muscle contusion,

		Laryngeal haematoma, Subchorionic haemorrhage, Brain stem microhaemorrhage, Cerebellar microhaemorrhage, Haemorrhagic vasculitis, Wound haematoma, Mesenteric haematoma, Post-traumatic punctate intraepidermal haemorrhage, Periorbital haemorrhage, Intraocular haematoma, Subretinal haematoma, Vitreous haematoma, Central nervous system haemorrhage, Tooth pulp haemorrhage, Haemorrhagic thyroid cyst, Subchorionic haematoma, Chronic pigmented purpura, Brain stem haematoma, Penile contusion, Eye contusion, Genital contusion, Cardiac contusion, Spleen contusion, Spinal subdural haemorrhage, Spinal subarachnoid haemorrhage, Bone marrow haemorrhage, Epidural haemorrhage, Lymph node haemorrhage, Gastrointestinal polyp haemorrhage, Stoma site haemorrhage, Spontaneous haemorrhage, Deep dissecting haematoma, Oral mucosa haematoma, Arterial intramural haematoma, Eyelid contusion, Nasal septum haematoma, Internal haemorrhage, Aponeurosis contusion, Acute haemorrhagic ulcerative colitis, Mucocutaneous haemorrhage, Spinal cord haematoma, Haemorrhagic necrotic pancreatitis, Chest wall haematoma, Subarachnoid haematoma, Basal ganglia haematoma, Periosteal haematoma, Haemorrhagic breast cyst, Oesophageal intramural haematoma, Joint microhaemorrhage, Bursal haematoma, Intestinal varices haemorrhage, Oral contusion, Extra-axial haemorrhage
	Erhöhte Transaminasewerte	PT: AST increased, ALT increased, , transaminases increased, hypertransaminasaemia
	QT- Verlängerung	MedDRA SMQ “Torsade de pointes/QT prolongation” (Narrow)
	Die Analyse basiert auf der Verträglichkeitspopulation und dem Datenschnitt vom 06.11.2020.	
AESI: UE von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; eCRF: Electronic case report form; EMA: European Medicines Agency; MedDra: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; QT: Messgröße bei der Auswertung des EKGs; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SUE: schwerwiegendes UE; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis		

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ARROW	n.a.	nein	ja	ja	ja	n.a.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ARROW-Studie wird das Verzerrungspotential zum Endpunkt Verträglichkeit als nicht anwendbar eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

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 Darstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit werden entsprechend des Therapielinien-unabhängigen Anwendungsgebietes basierend auf der Gesamtpopulation dargestellt. Dies entspricht dem üblichen Vorgehen bei der Auswertung von Verträglichkeitsdaten, da die Aussagekraft der zugehörigen Daten gesteigert wird und gerade für seltene, aber möglicherweise patientenrelevante unerwünschte Ereignisse eine höhere Wahrscheinlichkeit in der Erfassung besteht je größer der Patientenpool ist. Für die Analysen der Verträglichkeit werden aus Gründen der Transparenz zusätzlich Subgruppen-Analysen nach Anzahl der Vortherapien (0, 1, ≥ 2) im Anhang 4-G dargestellt.

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte der generellen Verträglichkeit (Ereignis „Krankheitsprogression“ ausgeschlossen) in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt (N = 281)	
Domäne	**Patienten mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Patienten mit UE	279/281	99,3 [97,4; 99,8]
Patienten mit UE Grad 1/2	69/281	24,6 [19,9; 29,9]
Patienten mit UE Grad 1	11/281	3,9 [2,2; 6,9]
Patienten mit UE Grad 2	58/281	20,6 [16,3; 25,8]
Patienten mit UE Grad ≥ 3	210/281	74,7 [69,3; 79,5]
Patienten mit UE Grad 3	155/281	55,2 [49,3; 60,9]
Patienten mit UE Grad 4	34/281	12,1 [8,8; 16,4]
Patienten mit UE Grad 5	21/281	7,5 [4,9; 11,2]
Patienten mit SUE	159/281	56,6 [50,7; 62,3]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	45/281	16,0 [12,2; 20,8]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Median: Kaplan-Meier-Methode; 95 %-KI: 2-seitig nach Clopper-Pearson
Quelle: Anhang 4-G

Patienten mit UE

Im Zuge der ARROW-Studie wurde bei 279 Patienten (99,3 %; 95 %-KI: [97,4; 99,8]) ein UE jeglichen Grades dokumentiert. Zwei Patienten (0,7 %) entwickelten im Laufe der Studie keinerlei UE.

Patienten mit UE Grad 1/2

Bei 24,6 % (95 %-KI: [19,9; 29,9]) der Patienten wurde im Laufe der Studie kein UE höheren Grades (NCI CTCAE Grad ≥ 3) dokumentiert. Bei einem Großteil dieser Patienten war das schwerste im Verlauf der Studie aufgetretene UE von Grad 2 (Grad 1: 3,9 % (95 %-KI: [2,2; 6,9], Grad 2: 20,6 % (95 %-KI: [16,3; 25,8])).

Patienten mit UE ≥ Grad 3

Schwere UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3) wurden bei 74,7 % (95 %-KI: [69,3; 79,5]) der Patienten der ARROW-Studie dokumentiert. Tabelle 4-65 zeigt schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT aufgetragen, die bei mindestens 5 % der Patienten innerhalb der Studie aufgetreten sind. Schwere UE gehörten häufig zu den SOC „Untersuchungen“ (31,7 % der Patienten; 95 %-KI: [26,5; 37,3]) sowie „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (29,2 % der Patienten; 95 %-KI: [24,2; 34,7]). In letzterem wurden besonders häufig die PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Lymphopenie“ dokumentiert, was sich in Form der entsprechenden Laborwerte auch wieder in der SOC „Untersuchungen“ widerspiegelte („Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Leukozytenzahl erniedrigt“, „Lymphozytenzahl erniedrigt“). Das PT „febrile Neutropenie“ trat jedoch nur bei 5 Patienten insgesamt, davon bei 4 Patienten mit ≥ Grad 3 (1,4 %; 95 %-KI: [0,6; 3,6]), auf. Weitere häufig aufgetretene UE ≥ Grad 3 gehörten zum PT „Hypertonie“ und sind Ereignisse, die im Zusammenhang des Konzepts der AESI bekannt sind und im Zuge dessen im Kapitel der spezifischen Verträglichkeit ebenfalls Eingang finden.

Patienten mit UE Grad 3

Mit 155 Patienten (55,2 %; 95 %-KI: [49,3; 60,9]) trat beim größten Teil der Patienten mit schwerem UE kein UE über Grad 3 auf. UE des Grades 3 waren besonders häufig in den SOC „Untersuchungen“ (29,9 % der Patienten; 95 %-KI: [24,8; 35,5] mit dem häufigsten PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“) sowie „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (27,0 % der Patienten; 95 %-KI: [22,2; 32,5] mit dem häufigsten PT „Anämie“) zu finden.

Patienten mit UE Grad 4

Bei 34 Patienten (12,1 %; 95 %-KI: [8,8; 16,4]) innerhalb der ARROW-Studie war der höchst aufgetretene Grad eines UE Grad 4. UE diesen Grades wurden besonders häufig den SOC „Untersuchungen“ (5,3 % der Patienten; 95 %-KI: [3,3; 8,6] mit dem häufigsten PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“) sowie „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (5,3 % der Patienten; 95 %-KI: [3,3; 8,6] mit dem häufigsten PT „Neutropenie“) zugeordnet.

Patienten mit UE Grad 5

Bis zum Datenschnitt vom 06.11.2020 traten bei 21 Patienten (7,5 %; 95 %-KI: [4,9; 11,2]) UE mit Schweregrad 5 auf. Die zugehörigen PT sind in 4 Fällen „Pneumonie“, in jeweils 2 Fällen „Tod“ bzw. „Dyspnoe“ sowie in jeweils einem Fall „akuter Myokardinfarkt“, „Asthenie“, „Herzstillstand“, „disseminierte intravasale Koagulopathie“, „Embolie“, „allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit“, „intrakranielle Blutung“, „Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung“, „Zytomegalievirus-Pneumonie“, „Atemstillstand“, „Rhabdomyolyse“, „Sepsis“ und „Urosepsis“.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für UE Grad ≥ 3, nach SOC und PT die bei mindestens 5 % der Patienten innerhalb der ARROW-Studie auftraten (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt (N = 281)	
SOC PT	**Patienten mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	82/281	29,2 [24,2; 34,7]
Anämie	46/281	16,4 [12,5; 21,1]
Lymphopenie	17/281	6,0 [3,8; 9,5]
Neutropenie	30/281	10,7 [7,6; 14,8]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25/281	8,9 [6,1; 12,8]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22/281	7,8 [5,2; 11,6]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66/281	23,5 [18,9; 28,8]
Pneumonie	27/281	9,6 [6,7; 13,6]
Untersuchungen	89/281	31,7 [26,5; 37,3]
Aspartat-Aminotransferase erhöht	15/281	5,3 [3,3; 8,6]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	19/281	6,8 [4,4; 10,3]
Lymphozytenzahl erniedrigt	14/281	5,0 [3,0; 8,2]
Neutrophilenzahl erniedrigt	36/281	12,8 [9,4; 17,2]
Leukozytenzahl erniedrigt	15/281	5,3 [3,3; 8,6]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	46/281	16,4 [12,5; 21,1]
Hypophosphatämie	20/281	7,1 [4,7; 10,7]
Erkrankungen des Nervensystems	14/281	5,0 [3,0; 8,2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33/281	11,7 [8,5; 16,0]
Gefäßerkrankungen	52/281	18,5 [14,4; 23,5]
Hypertonie	45/281	16,0 [12,2; 20,8]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse
Quelle: Anhang 4-G

Patienten mit SUE

Im Verlauf der Studie wurde bei 159 Patienten (56,6 %; 95 %-KI: [50,7; 62,3]) ein SUE dokumentiert. Besonders häufig gehörten SUE zum SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (25,6 % der Patienten; 95 %-KI: [20,9; 31,0] mit dem häufigsten PT „Pneumonie“) sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (13,5 % der Patienten; 95 %-KI: [10,0; 18,0] mit dem häufigsten PT „Pneumonitis“).

Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE

45 Patienten (16,0 %; 95 %-KI: [12,2; 20,8]) mussten ihre Therapie mit Pralsetinib während der Studie aufgrund eines UE abbrechen. Die beiden SOC mit der größten Zahl zum Therapieabbruch führender UE sind die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (4,3 % der Patienten; 95 %-KI: [2,5; 7,3] mit dem häufigsten PT „Pneumonie“) sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (4,3 % der Patienten; 95 %-KI: [2,5; 7,3] mit dem häufigsten PT „Pneumonitis“).

Die komplette Auswertung der Verträglichkeit nach SOC/PT mit Subgruppenanalysen für die entsprechenden Domänen finden sich im Anhang 4-G.

Spezifische Verträglichkeit

Patienten mit AESI

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund sollen AESI im Folgenden, neben der Analyse mit allen UE im Abschnitt „generelle Verträglichkeit“, isoliert betrachtet und analysiert werden. Da AESI UE darstellen, die spezifisch für Pralsetinib definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bisher bekannten Sicherheitsprofil überein.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Endpunkte der spezifischen Verträglichkeit in der ARROW-Studie (Verträglichkeitspopulation, Datenschnitt 6. November 2020) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gesamt (N = 281)	
Domäne	**Patienten mit Ereignis n/N**	**Ereignisrate % [95 %-KI]**
Erhöhte Transaminasewerte	138/281	49,1 [43,3; 54,9]
UE Grad 1/2	121/281	43,1 [37,4; 48,9]
UE Grad ≥3	17/281	6,0 [3,8; 9,5]
SUE	3/281	1,1 [0,4; 3,1]
Hämorrhagische Ereignisse	55/281	19,6 [15,4; 24,6]
UE Grad 1/2	46/281	16,4 [12,5; 21,1]
UE Grad ≥ 3	9/281	3,2 [1,7; 6,0]
SUE	10/281	3,6 [1,9; 6,4]
Hypertonie	97/281	34,5 [29,2; 40,3]
UE Grad 1/2	52/281	18,5 [14,4; 23,5]
UE Grad ≥ 3	45/281	16,0 [12,2; 20,8]
SUE	4/281	1,4 [0,6; 3,6]
Pneumonitis/ILD	36/281	12,8 [9,4; 17,2]
UE Grad 1/2	30/281	10,7 [7,6; 14,8]
UE Grad ≥ 3	6/281	2,1 [1,0; 4,6]
SUE	15/281	5,3 [3,3; 8,6]
QT-Verlängerung	15/281	5,3 [3,3; 8,6]
UE Grad 1/2	14/281	5,0 [3,0; 8,2]
UE Grad ≥ 3	1/281	0,4 [0,1; 2,0]
SUE	2/281	0,7 [0,2; 2,6]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
Quelle: Anhang 4-G

Erhöhte Transaminasewerte wurden bei 138 Patienten (49,1 %; 95 %-KI: [43,3; 54,9]) im Verlauf der ARROW-Studie dokumentiert. Die aufgetretenen erhöhten Transaminasewerte waren bei 121 Patienten (43,1 %; 95 %-KI: [37,4; 48,9]) von milder Ausprägung mit Grad 1 oder 2 als höchster Ausprägung und nur 17 Patienten (6,0 %; 95 %-KI: [3,8; 9,5]) zeigten eine schwerere (Grad 3-5) bzw. 3 Patienten (1,1 %; 95 %-KI: [0,4; 3,1]) eine schwerwiegende Erhöhung der Transaminasewerte.

55 Patienten (19,6 %; 95 %-KI: [15,4; 24,6]) zeigten im Verlauf der Studie hämorrhagische Ereignisse. Unter den im medizinischen Konzept „hämorrhagische Ereignisse“

zusammengefassten PT wurden 35 PT bei mindestens 1 Patienten dokumentiert. Die mit Abstand am häufigsten aufgetretenen Ereignisse waren dabei „Nasenbluten“ („Epistaxis“; 14 Patienten, 5,0 %) und „Bluthusten“ („Haemoptysis“; 11 Patienten, 3,9 %). Alle anderen PT traten bei weniger als 2 % der Patienten auf. Bei 46 von 55 Patienten war der höchst aufgetretene Grad eines hämorrhagischen Ereignisses von Grad 1 oder 2, so dass lediglich 9 Patienten der Studie schwerere hämorrhagische Ereignisse zeigten.

Eine Hypertonie wurde bei 97 Patienten (34,5 %; 95 %-KI: [29,2; 40,3]) der Studie dokumentiert, wobei 53,6 % dieser Patienten mildere Formen (Grad 1-2) und 46,4 % schwerere Formen (Grad 3-5) der Hypertonie entwickelten.

Bei 36 Patienten (12,8 %; 95 %-KI: [9,4; 17,2]) wurde im Verlaufe der ARROW-Studie eine Pneumonitis/ILD dokumentiert. Bei 30 (10,7 %; 95 %-KI: [7,6; 14,8]) dieser 36 Patienten war die Pneumonitis/ILD von milder Ausprägung (Grad 1-2) und nur 6 Patienten (2,1 %; 95 %-KI: [1,0; 4,6]) zeigten schwerere Formen (Grad 3-5).

Eine QT-Verlängerung wurde bei 15 Patienten (5,3 %; 95 %-KI: [3,3; 8,6]) dokumentiert. Bei den meisten dieser Patienten war die Verlängerung allerdings von milder Ausprägung (Grad 1-2, 14 Patienten, 5,0 %; 95 %-KI: [3,0; 8,2]).

Die Ergbnisse zu den Auswertungen der spezifischen Verträglichkeit mit Subgruppen finden sich im Anhang 4-G.

Zusammenfassende Beurteilung der Verträglichkeit

Da es sich bei ARROW um eine einarmige Studie handelt, liegt zum aktuellen Zeitpunkt keine direkt vergleichende Evidenz für die Verträglichkeit vor.

Insgesamt wurden 578 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten im Rahmen der ARROW-Studie bis zum Datenschnitt am 06. November 2020 mit Pralsetinib behandelt. Entsprechend des Anwendungsgebietes wurden hier die Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, die nicht mit einem selektiven RET-Inhibitor vorbehandelt wurden und mindestens eine Gabe Pralsetinib in der zugelassenen Dossierung erhalten haben, ausgewertet. Im Vergleich zur gesamten ARROW-Population zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf die klinische Verträglichkeit von Pralsetinib (57).

Hypertonien, Infektionen und Zytopenien waren UE, die häufig und auch als UE höherer Grade auftraten. Der Großteil der Patienten konnte die Therapie mit Pralsetinib bei Auftreten eines UE fortsetzen und brach diese im Verlauf der Studie nicht ab (83,9 %). Aufgetretene AESI waren zum größten Teil von milder Ausprägung und entsprechende Hinweise zur Dosisanpassungen bei Auftreten dieser UE werden in der Fachinformation beschrieben.

Insgesamt zeigt sich unter Pralsetinib ein erwartbares und gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Die Ergebnisse von Analysen für die in Abschnitt 4.2.5.5 dargestellten Subgruppen finden sich in Anhang 4-G. Es wurden keine Effektmodifikationen bezüglich Subgruppenvariablen untersucht, da in einarmigen Studien Interaktionstests nicht möglich sind.

4.3.2.3.4 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).

Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenquellen
ARROW	Studienunterlagen (34, 58)
	Publikation (35)
	Studienregistereinträge (31–33)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenzstufe

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden der einarmigen interventionellen Studie ARROW entnommen. Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (14).

Studienqualität

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie handelt es sich um keine RCT, sondern um eine einarmige interventionelle Studie. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien (14), die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie und einzelner Endpunkte

erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nichtvergleichenden Studien.

Auf Studienebene sind dies die vier folgenden Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss
2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design
4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die Kriterien für die qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien
6. IRC-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Im Folgenden werden diese Aspekte für die ARROW dargestellt:

(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss

Wichtige Aspekte für einen konsekutiven Patienteneinschluss sind:

- Die Multizentrizität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

Die ARROW-Studie wurde als klinische und nicht als Beobachtungsstudie aufgesetzt. Im Screening als geeignet eingestufte und teilnahmebereite Patienten wurden anschließend in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung war klar beschrieben. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Aus dem Design ist abzuleiten, dass die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden, unter anderem, um einen raschen Einschluss bis zur geplanten Stichprobengröße zu gewährleisten.

(ad 2) A priori definiertes Studienziel, (ad 3) Adäquates statistisches Design und (ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Die Zulassungsstudie ARROW weist ein prädefiniertes Studienziel auf, das im Studienprotokoll beschrieben ist (58). Die Studienvisiten, die Behandlungsschemata und weitere Studienaspekte sind ebenfalls im Protokoll beschrieben und gemäß GCP geregelt.

Im Studienbericht (CSR, Clinical study report) verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice, die zur Sicherstellung der Datenqualität in

klinischen Studien Standardarbeitsanweisungen (SOP, Standard operating procedure) empfiehlt (34) .

Sowohl FDA als auch EMA haben für die ARROW das Studiendesign und -ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet.

(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II-Studien und (ad 6) IRC-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente

In der Zulassungsstudie ARROW wurden die patientenrelevanten Endpunkte OS, ORR, DOR, PFS, Symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht.

- *Gesamtüberleben*

  Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Gemäß FDA ist dieser Endpunkt universell akzeptiert, da er ein direktes Maß des Nutzens der Therapie darstellt, das leicht und präzise zu messen ist (59). Daher ist dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant.

- *Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Progressionsfreies Überleben (PFS)*

  Die Bewertung des Tumoransprechens (ORR, DOR) sowie des PFS beruht auf der Beurteilung von bildgebungsbasierten Befunden durch Prüfärzte und/oder einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (Blinded indepent central review, BICR). Bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung sind Spontanremissionen bisher nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich (60). Somit kann das Tumoransprechen den Behandlungseffekt plausibel darstellen. Deshalb sind ORR, DOR und PFS auch in einarmigen onkologischen Studien belastbare Endpunkte.

- *Verträglichkeit*

  Die Dokumentation von UE erfolgte in der ARROW-Studie wie im Studienprotokoll beschrieben innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 30 Tage nach der letzten Dosierung von Pralsetinib und ist in den Operationalisierungen zu den Verträglichkeitsendpunkten genauer beschrieben (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.3.6) (34). Auch im einarmigen Studiendesign ist die Verträglichkeit per se patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

- *Symptomatik (aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30)*

  Die Symptomatik der Erkrankung ist, wenn sie vom Patienten berichtet wird, immer patientenrelevant (15). Sie wurde in der Studie ARROW anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)*

  Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft (15, 21). Sie wurde in der Studie ARROW mittels des etablierten, validierten Instrumentes EORTC QLQ-C30 gemessen (56).

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.

Die zulassungsrelevante, offene, einarmige ARROW-Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pralsetinib bei erwachsenen Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Die Ergebnisse dieser einarmigen Studie sind vor dem Hintergrund des Verlaufs der Erkrankung unter bisher verfügbaren Standardtherapien einzuordnen.

Beim RET-Fusions-positiven NSCLC zeigen die nicht zielgerichteten Standardtherapien (Chemotherapien auf Basis von Platinsalzen und/oder Pemetrexed bzw. Immuntherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren) eine mäßige Wirksamkeit. Wie in Modul 3, Abschnitt 3.2.2.

ausgeführt, werden unter Chemotherapien bei Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC ein medianes PFS von 5-10 Monaten sowie ein medianes OS von 22-35 Monaten in den retrospektiven Analysen berichtet, wobei Angaben zu einer möglicherweise erfolgten Behandlung mit selektiven RET-Inhibitoren fehlen (46, 61–63). Dies ist im Bereich oder leicht oberhalb dessen, was anhand publizierter Studien für fortgeschrittenes NSCLC mit Nicht-Plattenepithel-Histologie in der Erstlinie unter Chemotherapie zu erwarten ist (64–67). Mit den aktuell verfügbaren Erstlinien-Therapieoptionen bei nicht molekular-stratifizierter Behandlung eines fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel NSCLC zeigt sich im Durchschnitt ein medianes PFS zwischen 7 und 9 Monaten und ein medianes OS zwischen 17 und 22 Monaten für die Immunchemotherapien (64–67). Für die jeweiligen Chemotherapie-Vergleichsarme dieser Studien liegt das mediane PFS zwischen 5 und 7 Monaten und das mediane OS zwischen 11 und 15 Monaten (64–67). Die retrospektiven Daten zur Behandlung der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen nur geringe Ansprechraten und PFS-Zeiten von wenigen Monaten (63, 68–71). Dies trifft auch auf experimentelle Therapieansätze im Rahmen früher klinischer Studien mit Multikinase-Inhibitoren (MKI) zu (46, 72).

Der Ansatz einer molekular-stratifizierten Therapie des NSCLC führt auch bei anderen zielgerichtet behandelbaren onkogenen Treiberalterationen zu deutlich verbesserten Ergebnissen bei der Ansprechrate, PFS, Symptomatik und Lebensqualität im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie (49, 73–78). Bei der Behandlung des NSCLC mit onkogener Treiber-Fusion zeigen die Daten für zielgerichtete Arzneimittel bei ALK-Fusions-positiven NSCLC und ROS1-Fusions-positiven NSCLC im Durchschnitt ein medianes PFS zwischen 11 und 35 Monaten und das mediane OS ist in den meisten Studien trotz teils langer Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht. Die OS-Raten bei 12 Monaten liegen in etwa bei 80 % (49, 76, 79–84). Durch zielgerichtete Therapien ist ein molekular-stratifizierter und patientenindividueller Behandlungsansatz möglich, von dem Patienten mit Treiberalterationen profitieren (52, 85–87).

Vergleich mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin (Vergleichsarm IMpower 132-Studie)

Um die Effektivität der Therapie mit Pralsetinib bei behandlungs-naiven RET-Fusions-positiven Patienten im Vergleich zu einer nicht molekular-stratifizierten Therapie zu untersuchen, erfolgte ein Vergleich mit der häufig eingesetzten Kombinationschemotherapie Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin. Da für die Studie IMpower 132 patientenindividuelle Daten vorlagen, konnte ein Propensity Score Matching mit Adjustierung für die Kovariablen Alter, Geschlecht, ZNS-Metastasen, ECOG PS, Ethnie, Histologie und Raucherstatus für behandlungs-naive Patienten durchgeführt werden. Hier zeigte sich für PFS und OS ein klinisch relevanter Vorteil für Pralsetinib. Sowohl das Gesamt- als auch das Progressionsfreie Überleben wurden durch Pralsetinib mit einer Hazard Ratio von 0,48 (95 %-KI: [0,23; 0,99]) bzw. 0,40 ([95 %-KI: [0,27; 0,61]) gegenüber einer Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin signifikant verbessert. Die Analyse basiert auf der Annahme, dass es sich

bei der RET-Fusion um keinen starken prognostischen Marker handelt (1–7). Somit konnte auf eine Adjustierung für den RET-Status verzichtet und die Ergebnisse als unterstützende Evidenz für die Endpunkte OS und PFS herangezogen werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ARROW-Studie für Pralsetinib bei Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt Gesamtüberleben gemessen werden.

Das mediane Überleben in der ARROW-Studie ist noch nicht erreicht. 24,5 % der Patienten (n = 57) waren zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 06. November 2020 verstorben. Die Überlebensrate lag nach 6 Monaten bei 87,6 % und nach 12 Monaten bei 76,0 %, die mediane Beobachtungszeit betrug dabei 17,1 Monate.

Daten aus dem Vergleich mit der IMpower 132-Studie zeigen einen vorteilhaften Effekt von Pralsetinib gegenüber einer nicht zielgerichteten Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin bei behandlungs-naiven Patienten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Tumoransprechen

Für 64,4 % (95 %-KI: [58,0; 70,2]) der Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der ARROW-Studie konnte ein Objektives Ansprechen nachgewiesen werden, das im Median 22,3 Monate (95 %-KI: [14,7; n.e.]) anhielt.

Durch die Verringerung der Tumorlast kann eine Tumorprogression und die damit einhergehende Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden (8, 9). Eine unzureichende Tumorkontrolle geht einher mit zunehmenden unspezifischen und Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Husten, Dysphagie, Brustschmerzen, Atemnot, Gewichtsverlust und Fieber, die für die Patienten häufig eine hohe Belastung darstellen und ihre Lebensqualität reduzieren (10, 11).

Für den Endpunkt Tumoransprechen wird daher ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Progressionsfreies Überleben

Unter Pralsetinib zeigte sich mehr als 16 Monate lang kein Fortschreiten des NSCLC (medianes PFS 16,4 Monate (95 %-KI: [11,0; 24,1])).

Ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression steht im Vordergrund der Therapie im Anwendungsgebiet (8). Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört (12). Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

Daten aus dem Vergleich mit der IMpower 132-Studie zeigen einen vorteilhaften Effekt von Pralsetinib gegenüber einer nicht zielgerichteten Therapie mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin bei behandlungs-naiven Patienten.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Die Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt eine im Anwendungsgebiet erwartete Symptomatik. Die Darstellungen der Mittelwertskurven der jeweiligen Symptomskala zeigen, dass es zeitnah zu einer Verbesserung der Symptomatik (Abnahme der Werte) in den meisten Domänen kommt, die zudem über die dokumentierten Wochen stabil beibehalten wird. Dazu gehörten auch die patientenrelevanten Symptome Schmerz, Atemnot und weniger ausgeprägt Fatigue.

Für Pralsetinib lässt sich bezüglich der Symptomatik aufgrund der Daten der einarmigen Studie kein Zusatznutzen ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Die Darstellung der Mittelwertskurven zeigt, dass es zeitnah zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Anstieg der Werte) in allen Domänen kommt, die zudem über die dokumentierten Wochen stabil beibehalten wird.

Für Pralsetinib lässt sich bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund der Daten der einarmigen Studie kein Zusatznutzen ableiten.

Verträglichkeit

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben den erwünschten Wirkungen auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die Patienten belasten können. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten immer differenziert vor dem Hintergrund der Krankheitssituation und dem gleichzeitigen Nutzen der Behandlung bewertet werden. Hypertonien, Infektionen, und Zytopenien sind UE, die im Laufe der Studie häufig und auch als UE höherer Grade auftraten. Der Großteil der Patienten konnte die Therapie mit Pralsetinib bei Auftreten eines UE jedoch fortsetzen und brach diese im Verlauf der Studie nicht ab (83,9 %). Aufgetretene AESI waren zum größten Teil von milder Ausprägung.

Insgesamt zeigt sich unter Pralsetinib ein erwartbares und gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Für Pralsetinib lässt sich bezüglich der Verträglichkeit weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Die Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC aus der ARROW-Studie entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Raucherstatus als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG PS und Histologie dem deutschen Versorgungskontext von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in palliativer Therapiesituation.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Die folgende Tabelle fasst die Zusatznutzen-relevanten Ergebnisse der ARROW-Studie zusammen.

Tabelle 4-68: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der ARROW-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Pralsetinib**
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität	
Tumoransprechen	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Symptomatik	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit	
Generelle und spezifische Verträglichkeit	Kein Zusatznutzen
Gesamtaussage zum Zusatznutzen	**Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**

Pralsetinib stellt als neuer, hochselektiver, oral verfügbarer RET-Inhibitor eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Therapieoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patienten mit fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Dabei ist Pralsetinib sowohl für behandlungs-naive als auch vorbehandelte Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eine relevante Therapieoption. Für die Versorgung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie handelt es sich bei Pralsetinib derzeit um die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption.

Basierend auf den positiven Effekten bei den Morbiditätsendpunkten ORR und PFS sowie dem Mortalitätsendpunkt OS ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil **in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	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.

Da es sich bei der ARROW-Studie um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist es nicht möglich, einen adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung eines Brückenkomparators durchzuführen.

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.

Da Ergebnisse für die randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie AcceleRET Lung erst in einigen Jahren zur Verfügung stehen werden, erfolgte die Zulassung aufgrund der überzeugenden klinischen Effektivität und guten Verträglichkeit bereits auf Basis der einarmigen Phase I/II-Studie ARROW, um Patienten mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC möglichst schnell Zugang zu einer molekular-stratifizierten Therapie zu ermöglichen.

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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, Studienregistereinträge), 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. Wong WB, Wu N, Gupta R. Real-world characteristics, treatment patterns and outcomes of RET+ NSCLC compared to other rare driver mutations. JCO; 36(15_suppl):e18706-e18706, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e18706.
2. Tsai T-H, Wu S-G, Hsieh M-S, Yu C-J, Yang JC-H, Shih J-Y. Clinical and prognostic implications of RET rearrangements in metastatic lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. Lung Cancer; 88(2):208–14, 2015. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.02.018.
3. Song Z, Yu X, Zhang Y. Clinicopathologic characteristics, genetic variability and therapeutic options of RET rearrangements patients in lung adenocarcinoma. Lung Cancer; 101:16–21, 2016. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.09.002.
4. Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Sireci A. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. BMC Cancer; 21(1):28, 2021. doi: 10.1186/s12885-020-07714-3.
5. Cong X-F, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. Onco Targets Ther; 12:4533–42, 2019. doi: 10.2147/OTT.S186361.
6. Sireci A, Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Martinez R. Clinical outcomes between patients with and without RET fusions in advanced/metastatic non-small cell lung cancer in the United States. JCO; 38(15_suppl):e21693-e21693, 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21693.
7. Bhandari NR, Hess LM, Han Y, Zhu YE, Sireci AN. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. Immunotherapy; 13(11):893–904, 2021. doi: 10.2217/imt-2021-0035.
8. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol; 33(9):1008–14, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0489.
9. Marinis F de, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the

phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol; 3(1):30–6, 2008. doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8b48.

10. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. Onco Targets Ther; 9:1023–8, 2016. doi: 10.2147/OTT.S100685.
11. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest; 132(3 Suppl):149S-160S, 2007. doi: 10.1378/chest.07-1358.
12. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ; 16(6):657–70, 2015. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.
13. Wong SS-L, 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; 94(4):451–5, 2006.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Stand 28. August 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf [aufgerufen am: 19.10.2021].
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html [aufgerufen am: 19.10.2021].
16. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: 22 September 2017, EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 18.10.2021].
17. Wörmann B. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 18.10.2021].
18. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
19. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev; 4(1):2, 2014. doi: 10.1186/2191-1991-4-2.
20. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.2 – September2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf [aufgerufen am: 18.10.2021].

21. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html [aufgerufen am: 18.10.2021].
22. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer; 11:353, 2011. doi: 10.1186/1471-2407-11-353.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [aufgerufen am: 18.10.2021].
24. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes; 9(n/a):106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zur Beratung: Entrectinib bei ROS1-positivem NSCLC, 2019-B-218;
27. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
28. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behavioral Research; 46(3):399–424, 2011. doi: 10.1080/00273171.2011.568786.
29. Hadley J, Yabroff KR, Barrett MJ, Penson DF, Saigal CS, Potosky AL. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. JNCI Journal of the National Cancer Institute; 102(23):1780–93, 2010. doi: 10.1093/jnci/djq393.
30. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. Statist. Med.; 34(28):3661–79, 2015. doi: 10.1002/sim.6607.
31. Blueprint Medicines Corporation. BLU-667-1101 2016-004390-41 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03037385). URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03037385 [aufgerufen am: 22.10.2021].

32. Blueprint Medicines Corporation. BLU-667-1101 - 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 - EU-CTR (2016-004390-41). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41 [aufgerufen am: 22.10.2021].
33. Blueprint Medicines Corporation. 2016-004390-41 BLU-667-1101 - 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 - WHO ICTRP (NCT03037385). URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03037385 [aufgerufen am: 22.10.2020].
34. Blueprint Medicines Corporation. Clinical Study Report 1, BLU-667-1101; 26.2.2020.
35. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. The Lancet Oncology; 22(7):959–69, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
36. European Medicines Agency. Assessment Report GAVRETO; 2021.
37. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Retsevmo® 40 mg/ 80 mg Hartkapseln: Stand Juni 2021. URL: https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023262 [aufgerufen am: 19.10.2021].
38. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebersold F et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. J Thorac Oncol; 11(1):122–7, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.016.
39. Volckmar A-L, Leichsenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. Int J Cancer; 145(3):649–61, 2019. doi: 10.1002/ijc.32133.
40. iOMEDICO AG. Patients with locally advanced or metastatic NSCLC and RET alteration in the German CRISP registry: Special Analysis for Roche (SAW-Roche-2021-RET alteration, V2.0 RET alteration / RET fusion), Data base: CRISP Interim analysis 2020, Database cut: 30.06.2020; 2020.
41. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med; 18(3):375–7, 2012. doi: 10.1038/nm.2644.
42. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. Nat Med; 18(3):382–4, 2012. doi: 10.1038/nm.2673.
43. iOMEDICO AG. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients - AIO-TRK-0315: Interim analysis 2020, Database cut 30.06.2020, Roche Pharma AG; 2020.

44. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med; 18(3):378–81, 2012. doi: 10.1038/nm.2658.
45. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. JCO; 30(35):4352–9, 2012. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1477.
46. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. JCO; 35(13):1403–10, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352.
47. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Barón AE, Oton AB et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. J Thorac Oncol; 6(4):774–80, 2011. doi: 10.1097/JTO.0b013e31820cf053.
48. Riess JW, Padda SK, Bangs CD, Das M, Neal JW, Adrouny AR et al. A case series of lengthy progression-free survival with pemetrexed-containing therapy in metastatic non--small-cell lung cancer patients harboring ROS1 gene rearrangements. Clin Lung Cancer; 14(5):592–5, 2013. doi: 10.1016/j.cllc.2013.04.008.
49. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med; 371(23):2167–77, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
50. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget; 8(32):53336–51, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.18408.
51. Pan Y, Zhang Y, Li Y, Hu H, Wang L, Li H et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. Lung Cancer; 84(2):121–6, 2014. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.02.007.
52. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_l_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [aufgerufen am: 19.10.2021].
53. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 20.10.2021].
54. Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. J Thorac Oncol; 16(4):653–64, 2021. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.025.

55. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med; 383(14):1328–39, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
56. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. 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(5):365–76, 1993. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
57. Roche Registration GmbH. Fachinformation: GAVRETO, Stand November 2021.
58. Blueprint Medicines. Clinical Research Protocol, BLU-667-1101: Amendment 13; 8.7.2020.
59. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [aufgerufen am: 19.10.2021].
60. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst. Informationsblatt: Palliative Versorgung. URL: https://www.krebsinformationsdienst.de/service/ [aufgerufen am: 18.10.2021].
61. Shen T, Pu X, Wang L, Yu Z, Li J, Zhang Y et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. Clin Lung Cancer; 21(5):e349-e354, 2020. doi: 10.1016/j.cllc.2020.02.006.
62. Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, Sabari J, Woo KM, Plodkowski A et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. Ann Oncol; 27(7):1286–91, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw163.
63. Lee J, Ku BM, Shim JH, La Choi Y, Sun J-M, Lee S-H et al. Characteristics and outcomes of RET-rearranged Korean non-small cell lung cancer patients in real-world practice. Jpn J Clin Oncol; 50(5):594–601, 2020. doi: 10.1093/jjco/hyaa019.
64. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 38(14):1505–17, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.03136.
65. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol; 20(7):924–37, 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
66. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med; 378(24):2288–301, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
67. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-

label, phase 3 trial. The Lancet Oncology; 22(2):198–211, 2021. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.

68. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol; 30(8):1321–8, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz167.
69. Offin M, Guo R, Wu SL, Sabari J, Land JD, Ni A et al. Immunophenotype and Response to Immunotherapy of RET-Rearranged Lung Cancers. JCO Precis Oncol; 3, 2019. doi: 10.1200/PO.18.00386.
70. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S 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; 15(4):628–36, 2020. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
71. Dudnik E, Bshara E, Grubstein A, Fridel L, Shochat T, Roisman LC et al. Rare targetable drivers (RTDs) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes with immune check-point inhibitors (ICPi). Lung Cancer; 124:117–24, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.07.044.
72. Tan AC, Seet AOL, Lai GGY, Lim TH, Lim AST, Tan GS et al. Molecular Characterization and Clinical Outcomes in RET-Rearranged NSCLC. J Thorac Oncol; 15(12):1928–34, 2020. doi: 10.1016/j.jtho.2020.08.011.
73. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. JCO; 31(27):3327–34, 2013. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
74. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 376(7):629–40, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
75. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology; 13(3):239–46, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
76. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet; 389(10072):917–29, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
77. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
78. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label,

phase 3 trial. The Lancet Oncology; 18(7):874–86, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X.

79. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Ann Oncol; 31(8):1056–64, 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478.
80. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J Thorac Oncol; 14(7):1233–43, 2019. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.
81. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. J Clin Oncol; 38(31):3592–603, 2020. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
82. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 36(22):2251–8, 2018. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794.
83. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Solomon BJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol; 30(7):1121–6, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz131.
84. Dziadziuszko R, Krebs MG, Braud F de, Siena S, Drilon A, Doebele RC et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 39(11):1253–63, 2021. doi: 10.1200/JCO.20.03025.
85. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology; 2018(29):iv192-iv237, 2019.
86. Ackermann CJ, Stock G, Tay R, Dawod M, Gomes F, Califano R. Targeted Therapy For RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Development And Future Directions. Onco Targets Ther; 12:7857–64, 2019. doi: 10.2147/OTT.S171665.
87. Blum T, van Kleihues Tol K. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz: Lungenkarzinom;: Krebregisterdaten zeigen Versorgung. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf [aufgerufen am: 18.10.2021].

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. dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentantion (DIMDI), Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	04.10.2021
Zeitsegment	1974 bis 04.10.2021
Suchfilter	Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [Quelle[22]] Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pralsetinib	70°
2	Gavreto	4°
3	("BLU 667")	61°
4	BLU-667	61°
5	BLU667	1°
6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	112°
7	(ti(randomized) OR ab(randomized))	690.628*
8	(ti(randomly) OR ab(randomly))	367.588*
9	(ti(placebo) OR ab(placebo))	228.663*
10	ti(trial)	329.459*
11	(MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic"))	196.497*
12	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase III"))	18.613*
13	(rtype.exact("Controlled Clinical Trial"))	94.253*
14	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	53.5451*
15	S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14	147.2581*
16	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.854.228*
17	S15 NOT S16	1.359.908*
18	S6 AND S17	5°

° Verdoppelungen werden aus den Suchergebnissen entfernt und sind nicht in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.
* Duplikate werden aus den Suchergebnissen entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.

[22] Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.

Datenbankname	CENTRAL
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	04.10.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkungen
Suchfilter	Suche in „All Text“, Einschränkung auf „Trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pralsetinib*	6
2	Gavreto*	0
3	BLU667*	0
4	BLU-667*	2
5	„BLU 667*“	2
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	6

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	04.10.2021
Zeitsegment	Keine Einschränkungen
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pralsetinib	165°
2	Gavreto	7°
3	(BLU 667“)	92°
4	BLU-667	92°
5	BLU667	6°
6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	190°
7	((ti(random*) OR ab(random*)))	1.728.101*
8	(ti(placebo*) OR ab(placebo*))	338.824*
9	(ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*))	230.141*
10	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	412.349*
11	S7 OR S8 OR S9 OR S10	2.003.931*
12	S5 AND S11	11°

° Verdoppelungen werden aus den Suchergebnissen entfernt und sind nicht in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.

* Duplikate werden aus den Suchergebnissen entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.

[23] 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.

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

Anhang 4-AAnhang 4-A4: Suche nach weiteren UntersuchungenDatenbankname		MEDLINE
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog®
Datum der Suche		04.10.2021
Zeitsegment		1974 bis 04.10.2021
Suchfilter		Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Pralsetinib	70°
2	Gavreto	4°
3	("BLU 667")	61°
4	BLU-667	61°
5	BLU667	1°
6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	112°
° Verdoppelungen werden aus den Suchergebnissen entfernt und sind nicht in der Anzahl der Ergebnisse enthalten. * Duplikate werden aus den Suchergebnissen entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.		

Datenbankname	CENTRAL	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Suche in „All Text“, Einschränkung auf „Trials“	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Pralsetinib*	6
2	Gavreto*	0
3	BLU667*	0
4	BLU-667*	2
5	„BLU 667*“	2
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	6

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Pralsetinib	165°
2	Gavreto	7°
3	(BLU 667“)	92°
4	BLU-667	92°
5	BLU667	6°
6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	185°
° Verdoppelungen werden aus den Suchergebnissen entfernt und sind nicht in der Anzahl der Ergebnisse enthalten. * Duplikate werden aus den Suchergebnissen entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse enthalten.		

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), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	Pralsetinib OR Gavreto OR "BLU 667" OR BLU-667 OR BLU667
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Pralsetinib OR Gavreto OR "BLU 667" OR BLU-667 OR BLU667
Treffer	22 Einträge für 11 Trials

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Pralsetinib OR Gavreto OR "BLU 667" OR BLU-667 OR BLU667
Treffer	4

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/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	Pralsetinib OR Gavreto OR "BLU 667" OR BLU-667 OR BLU667
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Pralsetinib OR Gavreto OR "BLU 667" OR BLU-667 OR BLU667
Treffer	22 Einträge für 11 Trials

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	
Suchstrategie	Pralsetinib OR Gavreto OR "BLU 667" OR BLU-667 OR BLU667
Treffer	4

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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

#	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	Citarella F, Russano M, Galletti A, Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Novel drugs, familiar interactions: ciprofloxacin may increase exposure to the RET inhibitor pralsetinib. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology; 32(6):811–3, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.023.	A6 - Publikationstyp
2	Curigliano G, Cappuzzo F, Siena S, Marchetti P, Gainor JF, Kim D et al. Registrational dataset from the phase 1/2 arrow trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (PTS) with advanced ret fusion+ non-small-cell lung cancer (NSCLC); 2020.	A6 - Publikationstyp
3	Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS et al. Registrational Dataset from the Phase 1/2 ARROW Trial of Pralsetinib (BLU-667) in Patients with Advanced RET Fusion+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC); 2020.	A6 - Publikationstyp
4	Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, Doebele RC, Kim DW, Baik CS et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC); 2019.	A6 - Publikationstyp
5	Zhou Q, Wu Y, Chang J, Fan Y, Zhao J, Wu G et al. FP14.17 Efficacy and Safety of Pralsetinib in Chinese Patients with Advanced RET Fusion+ Non-Small Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy; 2021.	A6 - Publikationstyp
6	Holmberg M, PharmD, BCPS. Gavreto From Blueprint Medicines Corporation. Pharmacy Times 09.04.2021 [aufgerufen am: 11.10.2021]. URL: https://www.pharmacytimes.com/view/gavreto-from-blueprint-medicines-corporation.	A6 - Publikationstyp
7	Courtier B, Pierret T. Drug approval: Selpercatinib and pralsetinib-RET-altered non-small cell lung cancer. Bulletin du cancer, 2021.	A6 - Publikationstyp
8	Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS et al. FDA Approval Summary: Pralsetinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET gene mutations or fusions; 2021.	A6 - Publikationstyp
9	Middleton G, Fletcher P, Popat S, Savage J, Summers Y, Greystoke A et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. Nature; 583(7818):807–12, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2481-8.	A4 - Endpunkte
10	Curigliano G, Gainor JF, Griesinger F, Thomas M, Subbiah V, Baik CS et al. Safety and efficacy of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer: Update from the ARROW trial. Journal of Clinical Oncology; 39(15_suppl):9089, 2021. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9089.	A6 - Publikationstyp

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

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT04204928	Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204928	A5 - Studientyp
2	NCT04697446	External Control, Observational, Retrospective Study Comparing Pralsetinib to Best Available Therapy in Patients With RET-Fusion Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697446	A5 - Studientyp
3	NCT04632992	A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632992	A5 - Studientyp
4	NCT04302025	A Study of Alectinib, Entrectinib, Vemurafenib Plus Cobimetinib, or Pralsetinib in Patients With Resectable Stages II-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, BRAF V600, or RET Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302025	A5 - Studientyp
5	NCT04760288	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288	A1 - Patienten-population
6	NCT04222972	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972	A6 - Publikationstyp

7	NCT03037385	Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, Pralsetinib (BLU-667), in Patients With Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037385	A5 - Studientyp
8	NCT04589845	Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589845	A5 - Studientyp
9	2019-002463-10	A study of BLU-667 in patients with lung cancer [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
10	2019-002463-10	A study of BLU-667 in patients with lung cancer [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
11	NCT04697446	External Control, Observational, Retrospective Study Comparing Pralsetinib to Best Available Therapy in Patients With RET-Fusion Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04697446	A5 - Studientyp
12	NCT04204928	Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204928	A5 - Studientyp
13	NCT04302025	A Study of Alectinib, Entrectinib, Vemurafenib Plus Cobimetinib, or Pralsetinib in Patients With Resectable Stages II-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, BRAF V600, or RET Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04302025	A5 - Studientyp
14	NCT04760288	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04760288	A1 - Patienten-population
15	NCT04222972	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222972	A6 - Publikationstyp
16	NCT03037385	Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, Pralsetinib (BLU-667), in Patients With Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and	A5 - Studientyp

		Other Advanced Solid Tumors [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03037385	
17	NCT04589845	Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589845	A5 - Studientyp
18	ChiCTR1900027480	A Phase 1 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 [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=43159	A1 - Patientenpopulation
19	jRCT2031210144	A PHASE I STUDY OF PRALSETINIB IN PATIENTS WITH RET ALTERED SOLID TUMOR [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210144	A5 - Studientyp
20	2016-004390-41	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 [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41	A5 - Studientyp
21	2019-002463-10	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 [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
22	2020-001847-16	TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNOONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001847-16	A1 - Patientenpopulation
23	2017-000800-59	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) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59	A2 - Prüfintervention

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

#	Studien-nummer	Quelle	Ausschlussgrund
1	NCT04204928	Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04204928	A1 - Patientenpopulation
2	NCT04697446	External Control, Observational, Retrospective Study Comparing Pralsetinib to Best Available Therapy in Patients With RET-Fusion Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697446	A5 - Studientyp
3	NCT04632992	A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04632992	A6 - Publikationstyp
4	NCT04302025	A Study of Alectinib, Entrectinib, Vemurafenib Plus Cobimetinib, or Pralsetinib in Patients With Resectable Stages II-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, BRAF V600, or RET Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302025	A1 - Patientenpopulation
5	NCT04760288	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288	A1 - Patientenpopulation
6	NCT04222972	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972	A6 - Publikationstyp
7	NCT04589845	Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589845	A6 - Publikationstyp

8	2019-002463-10	A study of BLU-667 in patients with lung cancer [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
9	2019-002463-10	A study of BLU-667 in patients with lung cancer [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
10	NCT04697446	External Control, Observational, Retrospective Study Comparing Pralsetinib to Best Available Therapy in Patients With RET-Fusion Positive NSCLC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04697446	A5 - Studientyp
11	NCT04204928	Pre-Approval Access Program (PAAP) for Pralsetinib (BLU-667) in Patients With Unresectable or Metastatic NSCLC or MTC [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04204928	A1 - Patientenpopulation
12	NCT04302025	A Study of Alectinib, Entrectinib, Vemurafenib Plus Cobimetinib, or Pralsetinib in Patients With Resectable Stages II-III Non-Small Cell Lung Cancer With ALK, ROS1, NTRK, BRAF V600, or RET Molecular Alterations [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04302025	A1 - Patientenpopulation
13	NCT04760288	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04760288	A1 - Patientenpopulation
14	NCT04222972	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222972	A6 - Publikationstyp
15	NCT04589845	Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589845	A6 - Publikationstyp
16	spx?proj=43159	A Phase 1 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 [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=43159	A2 - Prüfintervention
17	jRCT2031210144	A PHASE I STUDY OF PRALSETINIB IN PATIENTS WITH RET ALTERED SOLID TUMOR [Zugriffsdatum: 04.10.2021].	A6 - Publikationstyp

		Verfügbar unter: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210144	
18	2019-002463-10	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 [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
19	2020-001847-16	TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNOONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001847-16	A6 - Publikationstyp
20	2017-000800-59	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) [Zugriffsdatum: 04.10.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59	A2 - Prüfintervention

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 4-70 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 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARROW

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Phase I – Dosis-Eskalation</u>** **Primäre Ziele:** • Die maximal tolerierbare Dosis (MTD) und die empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) von Pralsetinib zu bestimmen • Die Sicherheit und Verträglichkeit von Pralsetinib zu bestimmen **Sekundäre Ziele:** • Die Objektive Ansprechrate (ORR) mittels RECIST v1.1 (oder RANO Kriterien, falls für die Tumorart angemessen) für alle mit Pralsetinib behandelten Patienten zu bestimmen, sofern zutreffend in Abhängigkeit von ihrer Tumorart, ihrem RET-Mutations- oder -Fusions-Status und vorausgegangenen Therapien. Patienten, welche mit der MTD/RP2D behandelt wurden, werden mit den Patienten der Phase II gepoolt. • Baseline RET-Gen Status im Plasma oder im Tumorgewebe zu ermitteln und mit dem Maß der antineoplastischen Aktivität zu korrelieren, u.a. ORR, CBR, DCR, PFS und DOR. • Das pharmakokinetische Profil von Pralsetinib zu charakterisieren und die Medikamenteinwirkung mit der Sicherheitsbewertung zu korrelieren. • Die Pharmakodynamik von Pralsetinib zu charakterisieren, u.a. Änderungen des Calcitonins im Blut und des karzinoembryonalen Antigens bei MTC-Patienten sowie Änderungen im Level der dual-spezifischen Phosphatase DUSP6 und des *Protein sprouty homolog 4* (SPRY4) bei allen Patienten. **Explorative Ziele:** • Potentielle neue Tumormarker (z. B. DNA, RNA, oder Proteinbiomarker) der pharmakodynamischen oder antineoplastischen Aktivität oder der Toxizität im Blut oder Tumorgewebe zu identifizieren. **<u>Phase II – Dosis-Expansion</u>** **Primäre Ziele:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die ORR mittels RECIST v1.1 (oder RANO-Kriterien, falls für die Tumorart angemessen) für alle mit Pralsetinib behandelten Patienten zu bestimmen, sofern zutreffend in Abhängigkeit von ihrer Tumorart, ihrem RET-Mutations- oder –Fusions-Status, und vorausgegangenen Therapien anhand der Aufnahmegruppen. • Die Sicherheit und Verträglichkeit von Pralsetinib weiter zu spezifizieren. **Sekundäre Ziele:** • Das Ausmaß des klinischen Nutzens, u.a. DOR, CBR, DCR, PFS und OS, in allen Patienten zu bestimmen in Abhängigkeit von ihrer Tumorart, ihrem RET-Mutations- oder –Fusions-Status, und vorausgegangenen Therapien anhand der Präspezifikationen der Aufnahmegruppen. • Baseline RET-Gen Status im Plasma oder im Tumorgewebe zu ermitteln und mit dem Maß der antineoplastischen Aktivität zu korrelieren, u.a. ORR, CBR, DCR, PFS und DOR, sofern zutreffend in Abhängigkeit von ihrer Tumorart, ihrem RET-Mutations- oder –Fusions-Status und vorausgegangenen Therapien anhand der Präspezifikationen der Aufnahmegruppen. • Das pharmakokinetische Profil von Pralsetinib zu charakterisieren und die Medikamenteinwirkung mit der Sicherheitsbewertung zu korrelieren, einschließlich Änderungen in den Elektrokardiogramm- (EKG) Intervallen und der Wirksamkeit. • Die Pharmakodynamik von Pralsetinib zu charakterisieren, u.a. Änderungen des Calcitonins im Blut und des karzinoembryonalen Antigens bei MTC-Patienten. • Die Aktivität von Pralsetinib im Gehirn bei Patienten mit NSCLC zu beurteilen. **Explorative Ziele:** • Potentielle neue Tumormarker im Blut oder Tumorgewebe (z. B. DNA, RNA, oder Proteinbiomarker) der pharmakodynamischen oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		antineoplastischen Aktivität oder der Toxizität zu identifizieren. • Änderungen in Fragebögen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu ermitteln. • Das Ausmaß des klinischen Nutzens, u.a. ORR, CBR, DCR, PFS für Patienten, welche zuvor mit einem RET-Kinase-Inhibitor behandelt wurden, zu bestimmen. • Die Aktivität von Pralsetinib im Gehirn bei Patienten mit anderen Tumorarten als NSCLC zu beurteilen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich bei ARROW um eine Open-Label, First-In-Human Phase-I/II-Studie, welche konzipiert ist, um die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastische Aktivität von Pralsetinib zu bestimmen. Die Studie ist in 2 Phasen unterteilt, die Dosis-Eskalation (Phase I) und die Dosis-Expansion (Phase II). In beiden Phasen können Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, fortgeschrittenem, inoperablem Schilddrüsenkrebs, oder anderen fortgeschrittenen, nicht-resektablen soliden Tumorarten teilnehmen: • deren Tumor nach den standardmäßigen systemischen Therapien fortgeschritten sind • deren Tumor nicht ausreichend auf die standardmäßigen systemischen Therapien ansprach • die die standardmäßigen systemischen Therapien nicht vertragen oder • bei denen der Prüfarzt festgestellt hat, dass eine Behandlung mit der standardmäßigen systemischen Therapie nicht geeignet ist • für deren Erkrankung es keine akzeptable Standardtherapie gibt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: <u>Amendment 1, 9. Januar 2017:</u> • Die Einschlusskriterien wurden dahingehend aktualisiert, dass sie nur noch Patienten mit einem nicht-resektablen Tumor einschließen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einschlusskriterium Nr. 6 wurde modifiziert, um deutlich zu machen, dass die Tumorbiopsie bei der Behandlung zwar dringend empfohlen wird, aber nicht zwingend erforderlich ist und der Patient das Verfahren ablehnen kann. • Die Ausschlusskriterien wurden aktualisiert, um Patienten mit NSCLC mit einer zielgerichtet behandelbaren Mutation in EGFR, ALK oder ROS1 auszuschließen. • Um die Sicherheit der Patienten weiter zu schützen, wurde eine Regel zum Abbruch der Aufnahme von Patienten in die Studie aufgenommen, die die weitere Aufnahme in die Studie beendet, wenn es zu einem Übermaß an dauerhaften Behandlungsabbrüchen aufgrund von studienmedikamentenbezogenen unerwünschten Ereignissen (UE) kommt. • Eine Elektrokardiogramm-Messung wurde an Tag 1 und Tag 15, 4 Stunden nach der Gabe der Dosis, hinzugefügt, um die Herzüberwachung zur Zeit der erwarteten maximalen Plasmakonzentration nach der ersten Dosis und im stabilen Zustand zu ermöglichen. • Als Vorsichtsmaßnahme wurde die Liste der verbotenen Medikamente aktualisiert und enthält nun auch starke Inhibitoren von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 sowie Induktoren von CYP3A4. Starke duale P-gp- und CYP3A4-Inhibitoren sind ebenfalls ausgeschlossen. Die Anhänge 2 und 3 wurden entsprechend aktualisiert. <u>Amendment 2, 2.Februar 2018</u> • Abschnitt 1.4, Abschnitt 4.1.1, und Abschnitt 6.3, wurden aktualisiert, um die Formulierungen bezüglich der Umsetzung der zweimal täglichen Dosis-Eskalation (BID), die parallel zur Dosis-Eskalation der einmal täglichen Einnahme (QD) auftreten soll, zu verdeutlichen. • Die Beschreibung in der Fußnote von Tabelle 11 zur Überwachung des EKG wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass alle Patienten ein einziges 12-Kanal-EKG zur Überwachung von UE haben sollten, unabhängig von der Teilnahme an der Holter-Überwachung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Da es sich bei ARROW um eine globale Studie handelt, wurden die folgenden Änderungen vorgenommen, um dem Feedback der französischen nationalen Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten (ANSM) Rechnung zu tragen: ○ Ausschlusskriterium 1 wurde revidiert, um Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit bekannten BRAF-Mutationen auszuschließen. ○ Ausschlusskriterium 6 wurde revidiert, um die Formulierung "je nachdem, was kürzer ist" bezüglich der Auswaschungsanforderungen für die vorherige Krebstherapie zu streichen. ○ Die Symbole in Tabelle 5 wurden aktualisiert, um ≤ oder ≥ widerzuspiegeln. ○ Die Schwangerschaftstests wurden von zweimonatlichen auf monatliche Tests erhöht, um eine frühe Schwangerschaft während der Studie zu erkennen. Aktualisierungen spiegelten sich sowohl in Tabelle 10: Zeitplan der Bewertungen als auch in Abschnitt 7.3.5 Klinische Labortests wider. <u>Amendment 3, 8. Februar 2018</u> • Amendment 3 betrifft nur die Zentren in der Republik Korea. <u>Amendment 4.1, 25. Juli 2018</u> • Auf der Grundlage der in Teil 1 (Dosis-Eskalation) beobachteten günstigen Verträglichkeit und vielversprechenden Wirksamkeit wurde die Stichprobengröße von Teil 2 (Dosis-Expansion) erhöht ○ Eine Zusammenfassung von Teil 1 einschließlich der Bestimmung der MTD, der allgemeinen Sicherheit und der vorläufigen Wirksamkeit für die Dosis-Eskalation wurde hinzugefügt. ○ Die Gesamtrekrutierung für Teil 2 (Dosis-Expansion) wurde erhöht, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von Pralsetinib bei Patienten, mit RET-Mutation oder -Fusion, die mit der MTD/RP2D behandelt wurden, weiter zu untersuchen. Insbesondere wurden die Studienrationale und das Studiendesign sowie die Abbruchregeln für potenzielle medikamentenbedingte Toxizität aktualisiert. Ein primäres

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsziel/Endpunkt und entsprechende Statistiken wurden für Teil 2 hinzugefügt, um die ORR bei all diesen Patienten zu bewerten. Zusätzlicher Text wurde hinzugefügt, um die Anzahl der Patienten zu begründen, die zur Prüfung der Wirksamkeitshypothese und zur Erkennung UE benötigt wird. ○ Basierend auf der beobachteten Wirksamkeit bei der Dosis-Eskalation wurden die exploratorischen Ziele hinsichtlich der Bewertung zusätzlicher Maße des klinischen Nutzens (z. B. PFS, OS) und der Korrelation der Antitumoraktivität mit dem RET-Genstatus von den exploratorischen Zielen zu sekundären Zielen verschoben. • Es wurde eine Erweiterungsgruppe hinzugefügt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Pralsetinib bei Patienten zu beurteilen, die zuvor mit einem selektiven RET-Inhibitor behandelt wurden (Gruppe 6). Dies spiegelt sich im aktualisierten Studiendesign und in den Zugangskriterien wider. Darüber hinaus wurde die Expansions-Gruppe des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in zwei Gruppen aufgeteilt: die erste (Gruppe 3) umfasst Patienten mit MTC, die zuvor mit einem Multikinase-Inhibitor (MKI) behandelt wurden, und die zweite (Gruppe 4) einschließlich Patienten mit MTC, die zuvor nicht mit einer MKI behandelt wurden. • Abschnitt 1.2 wurde aktualisiert und enthält nun die biochemische Aktivität der Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (VEGFR), die biochemisch in MKIs beobachtet wurde, im Vergleich zu Pralsetinib. • Da bei der Dosis-Eskalation von Teil 1 ein klares Wirksamkeitssignal beobachtet wurde, wurden die sekundären Ziele/Endpunkte aktualisiert, um die Bewertung zusätzlicher Messungen des klinischen Nutzens (z.B. DOR, DCR, PFS, OS) und die Bestimmung potenzieller Korrelationen zwischen Messungen des klinischen Nutzens und dem RET-Genstatus im Plasma und Tumorgewebe einzubeziehen. • Die Studieneintrittskriterien wurden überarbeitet, um die für die Aufnahme in Teil 2 erforderlichen onkogenen RET-Fusionen, oder -Mutationen zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		präzisieren. Ein Anhang mit der Liste häufiger onkogener RET-Fusionen oder -Mutationen wurde hinzugefügt. • Die intraindividuellen Dosis-Eskalations Kriterien wurden auf der Grundlage der beobachteten UE und der insgesamt günstigen Verträglichkeit von Pralsetinib überarbeitet. Um insbesondere eine höhere Pralsetinib-Exposition zu erreichen, die die Möglichkeit einer Antitumoraktivität erhöhen kann, kann der Prüfarzt nach der UE-Resolution auf eine höhere Dosisstufe re-eskalieren (≤ MTD). • Der Untersuchungsplan wurde aktualisiert, um die Entnahme von PK-Serienproben zu begrenzen und die Biopsie bei der Behandlung von Patienten aus Teil 2 zu entfernen, die Verwaltung des Fragebogens zur Lebensqualität (QoL) einzubeziehen und die obligatorische Vorbehandlungsbiopsie für Patienten aus Teil 2, Gruppe 6, hinzuzufügen. • Da einige Patienten über eine subjektive Verbesserung der krebsbedingten Symptome (z.B. Durchfall) berichtet haben, wurde Abschnitt 7.7 (Patienten-berichtete Endpunkte) hinzugefügt, um das explorative Ziel der Maßnahmen zur Bewertung der Lebensqualität bei Patienten in Teil 2 widerzuspiegeln, um mögliche Verbesserungen der Patientensymptome zu beurteilen. <u>Amendment 5, 25. Juli 2018</u> • Amendment 5 betrifft nur die Zentren in der Republik Korea. <u>Amendment 6, 27. August 2018</u> • Amendment 6 betrifft nur die Zentren in Frankreich. <u>Amendment 7, 12. Dezember 2018</u> • Die Definitionen der Gruppen der Dosis-Expansion wurden angepasst, um den derzeit zugelassenen Standardtherapeutika besser Rechnung zu tragen: ○ Das Schema, das die Anpassungen an die Gruppierung der Dosis-Expansion von Teil 2 zeigt, findet sich in der Protokollzusammenfassung und in dem Studienplan (Abschnitt 4). Die Gruppen der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (Gruppen 1 und 2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden aktualisiert, um die vorherige Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie gegenüber einer vorherigen Behandlung mit einem MKI zu berücksichtigen. Die Gruppen für MTC (Gruppen 3 und 4) wurden aktualisiert, um frühere Behandlungen mit einem der zugelassenen MKI zu berücksichtigen (Cabozatinib und/oder Vandetanib) und nicht irgendeinem MKI. Zudem wurde die frühere Gruppe der sonstigen RET-Mutation oder -Fusion positiven soliden Tumoren (ehemals Gruppe 5) in 2 separate Gruppen aufgeteilt: RET-Fusionen (neue Gruppe 5) oder RET-Mutationen (neue Gruppe 7). Dies geschah aufgrund der Erkenntnis, dass Patienten mit soliden Tumoren mit entweder RET-Fusionen oder RET-Mutationen unterschiedliche klinische und/oder regulatorische Populationen darstellen können. ○ Die Gesamtrekrutierung für Teil 2 (Dosis-Expansion) wurde erhöht, so dass in den Gruppen 1 und 3 >95 % Power, in Gruppe 5 >90 % Power und in Gruppe 2 ~68 % Power erreicht wird, um die Wirksamkeitshypothese für jede Gruppe zu testen. Das Ziel jeder der Gruppen aus Teil 2 bleibt die Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik (PK) von Pralsetinib in verschiedenen Gruppen von Patienten mit RET-Alterationen, die mit MTD/RP2D behandelt werden. • Für zusätzliche Sicherheitsvorkehrungen wurden die folgenden Ausschlusskriterien hinzugefügt/bearbeitet: ○ Hinzufügen des Ausschlusskriteriums 2g für Patienten mit Serumphosphor des Grades 2 oder höher bei Studienbeginn ○ Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums 6 zum Ausschluss von Patienten mit dem Vorliegen einer klinisch signifikanten interstitiellen Lungenerkrankung oder interstitiellen Pneumonitis. ○ Klarstellung, dass die Ausschlussdauer für eine Immuntherapie oder eine andere Antikörpertherapie bei Ausschlusskriterium 7 28 Tage betragen sollte • Aufteilung des Dosis- und Verabreichungsabschnitts (Abschnitt 6.3) in Unterabschnitte, die jeweils für Teil 1 (Dosis-Eskalation) und für Teil 2 (Dosis-Expansion) gelten, um zusätzliche Details und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anleitungen zur Behandlung von UE und zur Dosisanpassung in Teil 2 der Studie zu geben. ○ Im Abschnitt Dosierung für Teil 2 wurden die Anweisungen für die Dosierung und Dosisunterbrechungen verdeutlicht, eine Dosis-Modifikationstabelle für hämatologische und nicht-hämatologische UE (Tabelle 7) hinzugefügt sowie Empfehlungen für Dosis-Modifikationen und -Management für spezifische behandlungsbedingte UE wie Pneumonitis (Abschnitt 6. 3.2.3.1), Pneumonie/ Lungeninfektionen (Abschnitt 6.3.2.3.2), Tumorlyse-Syndrom (Abschnitt 6.3.2.3.3), Hyperphosphatämie (Abschnitt 6.3.2.3.4) und Hypertonie (Abschnitt 6.3.2.3.5) hinzugefügt. • Klarstellung, dass von einer Dosis Re-eskalation nach einer Anpassung der Dosis aufgrund von UE abgeraten wird. Verdeutlichung, unter welchen Konditionen es als angebracht angesehen werden kann, die Dosis zu re-eskalieren (nicht höher als Ausgangsdosis) nach Auflösung der UE. • Einführung eines zusätzlichen Ausschusses zur Überprüfung der Sicherheit für Teil 2 (Dosis-Expansion) der Studie. Es wurde ein Abschnitt zur Beschreibung des Zwecks sowie der Mitgliedschaft dieses Ausschusses hinzugefügt. <u>Amendment 8,</u> • Amendment 8 betrifft nur die Zentren in China. <u>Amendment 9, 3. Juli 2019</u> • Aktualisierung der Studienphase von einer Phase I-Studie zu einer PhasI/II-Studie, um das Studiendesign mit erhöhter Patientenpopulation und Hypothesenprüfung besser widerzuspiegeln. ○ Die Bezeichnungen Teil 1 und Teil 2 wurden im Studienprotokoll durch Phase I und Phase II ersetzt. • Aufgrund der vielversprechenden Daten für die Behandlung behandlungs-naiver, RET-Fusions-positiver NSCLC-Patienten wurde die Stichprobengrüße der Studienteilnehmer für die Phase II, Gruppe 2 (Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt wurden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einschließlich derer, die keine systemische Therapie erhalten haben) auf 200 Patienten erhöht. ○ Die Rekrutierung für diese Gruppe wurde erhöht, um mehr als 90 % Power zur Prüfung der Wirksamkeitshypothese bei der Behandlung behandlungs-naiver Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC bereitzustellen. ○ Die Einschlusskriterien 3 und 4 wurden angepasst, um die Rekrutierung behandlungs-naiver Patienten in Gruppe 2 zu erlauben. Eine vorangegangene Platin-Chemotherapie im neoadjuvanten und adjuvanten Setting war zulässig, wenn die letzte Platindosis 4 Monate oder länger vor der ersten Dosis des Studienmedikaments lag. • Das Ausschlusskriterium 7 wurde angepasst, um klarzustellen, dass Patienten, die zuvor mit Immuntherapie oder Antikörpertherapie behandelt wurden, innerhalb der 28 Tage Auswaschzeit nicht die Behandlung mit Pralsetinib starten können. • Der Ausschuss zur Überprüfung der Sicherheit wurde durch einen unabhängigen Datenüberwachungsausschuss abgelöst. um die erhöhte Patientenzahl zu berücksichtigen. • Um die Belastung der Patienten zu verringern, wurden Zyklus 1, Tage 2 und 16 gestrichen, da eine serienmäßige Pharmakokinetik nicht mehr erforderlich ist. • Die Regeln für das Anhalten der Behandlung wurden aktualisiert, um die erhöhte Stichprobengröße zu berücksichtigen und wurden aus dem Hauptteil des Protokolls in den Appendix 7 verschoben. • Die Dosisanpassung bei Pneumonitis Grad 3 oder höher wurde in Tabelle 8 für zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen modifiziert, so dass Patienten dauerhaft aus der Studienbehandlung herausgenommen werden sollten, es sei denn, der Prüfarzt bespricht sich mit dem Sponsor und ist der Ansicht, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis eine erneute Behandlung rechtfertigt. • Der Statistikteil (Abschnitt 11) wurde aktualisiert, um ihn an den statistischen Analyseplan für die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anzupassen. Folgende Änderungen wurden vorgenommen: ○ Begründung für erhöhten Stichprobenumfang ○ Angleichung der Definitionen der Analysepopulation an die Studienziele/Endpunkte ○ Swimmer Plots zur Darstellung der Tumorlast über die Zeit und Spider Plots zur Darstellung der Tumorreduktion werden nicht erstellt. ○ Es wurde verdeutlicht, dass Patienten, die in Phase I aufgenommen und mit der RP2D behandelt werden, zusammen mit den Patienten der entsprechenden Phase-II-Gruppe für Analysen gepoolt werden. ○ Vordefinierte 95 %-Konfidenzintervalle des ORR wurden auf der Grundlage einer größeren Stichprobengröße aktualisiert <u>Amendment 10, 26. Juli 2019</u> • Amendment 10 betrifft nur die Zentren in China. <u>Amendment 11, 23. September 2019</u> • Amendment 11 betrifft nur die Zentren in Frankreich. <u>Amendment 12, 31. Oktober 2019</u> • Amendment 12 betrifft nur die Zentren in China. <u>Amendment 13, 08. Juli 2020</u> • Gruppe 5: Um die Aktivität von Pralsetinib bei verschiedenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren genauer charakterisieren zu können, wurde die Stichprobengröße von N ~ 40 auf N ~ 100 Patienten erhöht (Erhöhung der Gesamtstichprobe der Studie auf 647 Patienten). Da die Absicht dieser Kohorte der Einschluss einer Vielfalt von RET-Fusions-Tumorarten ist, wurde außerdem verdeutlicht, dass der Sponsor die Studienzentren informiert, falls/wenn ausreichend Daten für eine bestimmte Tumorart zur Verfügung stehen und die weitere Aufnahme von Patienten in die Studie eingestellt werden sollte. Zusätzlich, um den Einschluss einer Population mit ungedecktem medizinischen Bedarf zu sichern, sollten Patienten eine dem Behandlungsstandard für ihre Tumorart entsprechende Therapie erhalten haben, außer es gibt keine anerkannte Standardtherapie für diese Tumorart oder es wurde durch den Prüfarzt festgestellt, dass eine Behandlung mit der Standardtherapie nicht angemessen ist. Schließlich ist es angesichts des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		primären Ziels der ORR nun erforderlich, dass Probanden in Gruppe 5 mindestens 1 Zielläsion haben, die mittels RECIST v1.1 bewertet werden kann. • Phase II sekundäre Zielkriterien für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC und explorative Zielkriterien für Patienten mit anderen Tumorarten als NSCLC wurden aktualisiert, um die Aktivität von Hirnmetastasen bei Patienten mit messbaren (Ziel durch RECIST v1.1) Läsionen im Gehirn durch eine verblindete, unabhängige zentrale Überprüfung zu beurteilen (Hirnmetastasen Subpopulation) und die Zeit bis zur intrakraniellen Progression bei allen Patienten zu ermitteln. • Eine zusätzliche Analysepopulation, die RET-veränderte messbare Krankheitspopulation, wurde hinzugefügt, um eine Beurteilung der Aktivität von Pralsetinib in einer mechanistisch relevanten Population zu liefern. Eine aktualisierte Beschreibung legt dar, dass diese Population die primäre Analysepopulation für ORR, DOR, CBR und DCR sein wird, während die übrigen Wirksamkeitsendpunkte weiterhin mittels der Wirksamkeitspopulation beurteilt werden. • Subgruppenanalysen werden für Gruppe 2 und 4 erstellt, bestehend aus: 1) Patienten, die vor Protokoll-Amendment 9 eingeschlossen wurden (die keine Kandidaten für eine Standardtherapie waren und deshalb eine schlechte Prognose haben könnten) und 2) jene, die bei oder nach Protokoll-Amendment 9 eingeschlossen wurden (möglicherweise eine typischere Erstlinien-Population). Dies ermöglicht eine Untersuchung der Aktivität von Pralsetinib in typischeren Erstlinien-Populationen von Patienten mit NSCLC und MTC. • Pharmakodynamische Parameter beinhalten Veränderungen des Tumors/Blutes, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Änderungen des Calcitonins im Blut und des CEA und der biochemischen Ansprechrate (nur MTC Patienten). • Gruppe 2: Das primäre Ziel dieser Kohorte ist die Beurteilung der Aktivität von Pralsetinib in Behandlungs-naiven Patienten mit NSCLC; deshalb wurde eine Formulierung hinzugefügt, um klarzustellen, dass in diese Gruppe nicht mehr als 30 Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Therapie eingeschlossen werden. • Die Frequenz der Visiten nach Zyklus 17 wurde aktualisiert. Alle Visiten nach Zyklus 17 werden alle 4

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklen (16 Wochen) stattfinden; die Frequenz der Visiten und die Bildgebung wurden innerhalb der Tabelle mit dem Beurteilungsplan abgeglichen. • Die Empfehlungen zur Dosisanpassung von Pralsetinib für behandlungsbedingte Grad 1 und Grad 2 Pneumonitis wurden angepasst.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Bei Diagnose während Phase I: Pathologisch dokumentierter, definitiv diagnostizierter, inoperabler, fortgeschrittener solider Tumor: o Patienten behandelt mit einer Dosis von > 120 mg pro Tag müssen MTC oder einen RET-Mutation oder Fusion-positiven soliden Tumor haben o Patienten der Phase I Anreicherungs-Kohorte müssen MTC oder einen RET-Mutation oder -Fusion positiven soliden Tumor haben 3. Bei Diagnose während Phase II: Alle Patienten (außer Patienten mit MTC Gruppen 3, 4 und 9) müssen einen soliden Tumor mit Nachweise einer onkogenen RET-Fusion oder Mutation (ausgenommen synonyme Mutationen, Frameshift-Mutationen oder Nonsense-Mutationen) haben, bestimmt durch lokales Testen des Tumors oder der ctDNA im Blut. Folgende Gruppen werden unterschieden: o Gruppe 1: Patienten müssen ein pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit einer RET-Fusion haben und zuvor mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt worden sein. o Gruppe 2: Patienten müssen ein pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit einer RET-Fusion haben und zuvor <u>nicht</u> mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt worden sein. Diese Gruppe beinhaltet auch Patienten, welche bislang keine systemische Therapie erhalten haben. Vorausgegangene platinhaltige Chemotherapie ist nur in Form einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie erlaubt, sofern die letzte Dosis Platin mindestens 4 Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments lag.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Gruppe 3: Patienten müssen ein pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC haben, welches innerhalb der letzten 14 Monate vor dem Screening fortgeschritten ist und zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurde. ○ Gruppe 4: Patienten müssen ein pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC haben, welches innerhalb der letzten 14 Monate vor dem Screening fortgeschritten ist und nicht zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurde. ○ Gruppe 5: Patienten müssen einen pathologisch dokumentierten, definitiv diagnostizierten, fortgeschrittenen soliden Tumor mit einer onkogenen RET-Fusion aufweisen. Sie müssen zuvor eine dem Behandlungsstandard für ihre Tumorart entsprechende Therapie erhalten haben (außer es gibt keine anerkannte Standardtherapie für diese Tumorart oder es wurde durch den Prüfarzt festgestellt, dass eine Behandlung mit der Standardtherapie nicht angemessen ist) und keiner anderen Gruppe zuzuordnen sein. ○ Gruppe 6: Patienten müssen einen pathologisch dokumentierten, definitiv diagnostizierten, fortgeschrittenen soliden Tumor mit einer onkogenen RET-Fusion oder -Mutation aufweisen und zuvor mit einem selektiven RET-Inhibitor behandelt worden sein, z.B. Selpercatinib. ○ Gruppe 7: Patienten müssen einen pathologisch dokumentierten, definitiv diagnostizierten, fortgeschrittenen soliden Tumor mit einer onkogenen RET-Mutation ausweisen. Sie müssen zuvor eine dem Behandlungsstandard für ihre Tumorart entsprechende Therapie erhalten haben und keiner anderen Gruppe zuzuordnen sein. ○ Gruppe 8: Patienten müssen ein pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit einer RET-Fusion haben, welches zuvor mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt worden ist (nur China). ○ Gruppe 9: Patienten müssen ein pathologisch dokumentiertes, definitiv diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes MTC haben, welches innerhalb der letzten 14 Monate vor dem Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fortgeschritten ist und nicht zuvor mit einer systemischen Therapie (eine cytotoxische Chemotherapie ist erlaubt) für eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung behandelt worden ist (nur China). 4. Die Patienten müssen einen nicht-resektablen Tumor haben. Vor Protokoll Amendment 9 mussten Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: o deren Tumor nach den standardmäßigen systemischen Therapien fortgeschritten ist o deren Tumor nicht ausreichend auf die standardmäßigen systemischen Therapien ansprach o die die standardmäßigen systemischen Therapien nicht vertragen oder o bei denen der Prüfarzt festgestellt hat, dass eine Behandlung mit der standardmäßigen systemischen Therapie nicht geeignet ist o für deren Erkrankung es keine akzeptable Standardtherapie gibt. 5. Patienten in allen Gruppen der Phase II (außer Gruppe 7) müssen einen messbaren Tumorbefall per RECIST v1.1 zeigen (oder RANO falls für die Tumorart angemessen). 6. Die Patienten müssen sich bereiterklären, Tumorgewebe (archiviert, falls verfügbar, oder eine frische Biopsie) zur Verfügung zu stellen für den Nachweis des RET-Status und müssen bereit sein, eine Tumorbiopsie bei der Behandlung in Betracht zu ziehen, wenn dies vom Studienarzt als sicher und medizinisch durchführbar erachtet wird. Für Phase II, Gruppe 6 müssen die Patienten sich einer Vorbehandlungsbiopsie unterziehen, um den RET-Status im Tumorgewebe bei Baseline zu bestimmen. 7. Die Patienten müssen einen ECOG PS von 0-1 haben. 8. Patient gibt informierte Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. **Ausschlusskriterien** Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, kommen nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage: 1. Patienten deren Tumor bekannterweise eine Treibermutation außer RET aufweist. Hierzu gehören

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		z.B. NSCLC mit zielgerichtet therapierbaren Mutationen des EGFR, ALK, ROS1 oder BRAF. Bei Darmkrebs betrifft dies onkogene KRAS-, NRAS- oder BRAF-Mutationen. Die Prüfärzte sollten die Patientenaufnahme mit dem Sponsor bezüglich Co-Mutationen besprechen. 2. Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der ersten Gabe des Studienmedikaments einen der folgenden Werte ausweisen: o Thrombozytenzahl < 75 × 10^9/L o Absolute Neutrophilenzahl < 1.0 × 10^9/L o Hämoglobin < 9.0 g/dL (Erythrozytentransfusion und Erythropoietin können verwendet werden, um mindestens 9.0 g/dL zu erreichen, muss aber mehr als 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments verabreicht worden sein) o Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 3 × der normalen Obergrenze (ULN), wenn keine Lebermetastasen vorhanden sind; > 5 × ULN, wenn hepatische Metastasen vorhanden sind. o Gesamt-Bilirubin > 1,5 × ULN; > 3 × ULN mit direktem Bilirubin > 1,5 × ULN in Vorhandensein der Morbus Gilbert-Meulengracht. o Geschätzte (Cockroft-Gault-Formel) oder gemessene Kreatinin-Clearance < 40 mL/min. o Gesamt Serumphosphatspiegel > 5.5 mg/dL 3. Patienten, die einen QTcF > 470 msec haben. Patienten, die eine Vorgeschichte mit einem Long-QT-Syndrom oder einer Torsade-de-pointes-Tachykardie haben. Patienten, die eine familiäre Vorgeschichte eines Long-QT-Syndroms haben. 4. Patienten, die an einer klinisch signifikanten, unkontrollierten Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz Grad III oder IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) leiden; Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb der vorangegangenen 6 Monate, unkontrollierter Bluthochdruck oder klinisch signifikante, unkontrollierte Arrhythmien, einschließlich Bradyarrhythmien, die eine Verlängerung der QT-Zeit verursachen können (z.B. Herzblock zweiten Grades vom Typ II oder Herzblock dritten Grades).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Patienten, die Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) oder einen primären ZNS-Tumor haben, der mit fortschreitenden neurologischen Symptomen assoziiert ist oder zur Kontrolle der ZNS-Erkrankung steigende Dosen von Kortikosteroiden benötigt. Wenn ein Patient Kortikosteroide zur Kontrolle der ZNS-Erkrankung benötigt, muss die Dosis in den 2 Wochen vor C1D1 stabil gewesen sein. 6. Vorliegen einer klinisch symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung oder interstitiellen Pneumonitis, einschließlich Strahlenpneumonitis (d.h. Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens oder Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention). 7. Patienten, die eine der folgenden Krebstherapien erhalten haben: o Jede systemische Krebstherapie (mit Ausnahme von Immuntherapie oder anderen Antikörpertherapien) und alle Formen der Strahlentherapie, innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Mit vorheriger Zustimmung des Sponsors kann Pralsetinib innerhalb dieser Auswaschzeiträume begonnen werden, wenn der Prüfarzt dies für sicher und im besten Interesse des Patienten hält. o Jede Immuntherapie oder andere Antikörpertherapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (immunbedingte Toxizitäten müssen vor Beginn der Gabe von Pralsetinib auf < Grad 2 abgeklungen sein). 8. In der Phase II in den Gruppen 1–5 und 7: Patienten, die zuvor eine Behandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor, z.B. Selpercatinib erhalten haben. 9. Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments einen neutrophilen Wachstumsfaktor erhalten haben. 10. Patienten, die eine Behandlung mit einem verbotenen Medikament oder pflanzlichen Heilmittel benötigen, die nicht mindestens zwei Wochen vor Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments abgebrochen werden kann. Mit vorheriger Zustimmung des Sponsors kann mit der Gabe von Pralsetinib innerhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten nach vorheriger Therapie begonnen werden, wenn der Prüfer dies für sicher und im besten Interesse des Patienten hält. 11. Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen größeren chirurgischen Eingriff hatten (Verfahren wie die Platzierung eines zentralvenösen Katheters, Nadelbiopsie des Tumors oder die Platzierung einer Ernährungssonde gelten nicht als größere chirurgische Eingriffe). 12. Der Patient hat eine Krankheitsgeschichte einer anderen primären Erkrankung, die innerhalb des letzten Jahres diagnostiziert wurde oder einer Therapie bedurfte (mit Ausnahme einer antihormonalen Erhaltungstherapie). Die folgenden früheren Erkrankungen führen nicht zum Ausschluss: Vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut, kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom, kurativ behandeltes lokalisiertes Schilddrüsenkarzinom und vollständig reseziertes Carcinoma in situ (CIS) an einer beliebigen Stelle. 13. Patienten, die nicht willens oder nicht in der Lage sind, die geplanten Besuche, den Medikamenten-verabreichungsplan, Labortests oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten. 14. Nicht postmenopausale oder chirurgisch sterile Frauen, die nicht bereit sind, während der Verabreichung des Studienmedikaments und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Nicht chirurgisch sterile Männer, die nicht bereit sind, während des Verabreichungs-zeitraums des Studienmedikaments und für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmittel anzuwenden. 15. Schwangere Frauen, dokumentiert durch einen Schwangerschaftstest mit humanem Beta-Choriongonadotropin im Serum- (β-hCG), der mit einer Schwangerschaft übereinstimmt und innerhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde. Frauen mit β-hCG-Werten, die im Bereich einer Schwangerschaft liegen, aber nicht schwanger sind (falsch-positiv), können mit schriftlicher Zustimmung des Sponsors in die Studie aufgenommen werden, nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Nicht gebärfähige Frauen (postmenopausal seit mehr als 1 Jahr; bilaterale Tubenligatur; bilaterale Oophorektomie; Hysterektomie) benötigen keinen β-hCG Serumtest. 16. Stillende Frauen 17. Der Patient hat eine frühere oder andauernde klinisch bedeutsame Krankheit, einen medizinischen Zustand, eine chirurgische Vorgeschichte, einen körperlichen Befund oder eine Laboranomalie, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen, die Absorption, Verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung des Studienmedikaments verändern oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	86 Studienzentren in 13 Ländern: USA (22), Belgien (1), China (26), Frankreich (9), Deutschland (5), Hong Kong (1), Italien (4), Südkorea (4), Niederlande (2), Singapur (1), Spanien (5), Taiwan (2), UK (4)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Phase I, Dosis-Eskalation** 30-600 mg, QD oder BID **Phase II, Dosis-Expansion** 400 mg Pralsetinib, QD
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Phase I – Dosis-Eskalation** **Primäre Zielkriterien:** *Bestimmung der MTD und der RP2D* *Sicherheitsprofil von Pralsetinib:* • UE • SUE • Änderungen in Vitalwerten • EKG • Sicherheitslabortests Die Sicherheitsbewertung basiert auf der Inzidenz, dem Schweregrad und der Art der UE sowie auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderungen der Vitalwerte der Patienten, der klinischen Laborergebnisse und der EKG-Befunde. Die Zusammenfassung konzentriert sich auf die Inzidenz von SUE, UE nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und PT sowie den Abbruchraten des Studienmedikamentes aufgrund von UE oder Toxizität auf der Grundlage klinischer Laborergebnisse. **Sekundäre Zielkriterien:** *Gesamtansprechen ORR in Abhängigkeit der Tumorart, der RET-Alteration und/oder Vortherapien* Die Gesamtansprechrate ORR ist definiert als Anteil der Patienten mit dem besten vollständigen Ansprechen (complete response – CR) oder partiellen Ansprechen (PR). Die ORR wird nach Krankheitstyp und/oder ggf. nach dem RET-Alterationsstatus und/oder dem Status der Vorbehandlung zusammengefasst. *Korrelation zwischen RET-Status und ORR, CBR, DOR, PFS, OS und DCR und sonstiger antineoplastischer Aktivität* CBR, DCR, DOR, PFS und OS und die Korrelation zwischen dem RET-Genstatus und der antineoplastischen Aktivität werden wie folgt definiert: • CBR ist definiert als die Rate der Patienten mit CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (SD), die mehr als 4 Zyklen (d.h. 16 Wochen) ab dem Datum der ersten Verabreichung dauerte. • DCR ist definiert als die Rate der Patienten mit CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (SD) gemäß RECIST v1.1 (oder RANO, falls zutreffend). • Bei Patienten, die CR oder PR nach RECIST v1.1 (oder RANO, falls zutreffend) erreichen, ist DOR definiert als die Zeit von entweder CR oder PR (je nachdem, welche Reaktion zuerst aufgezeichnet wird) bis zum ersten Datum, an dem das Fortschreiten der Erkrankung objektiv dokumentiert wird, oder bis zum Tod. • PFS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis von Pralsetinib bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache (je nachdem, was früher eintritt). Patienten, die eine alternative Krebstherapie einleiten, ohne dass ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert ist, werden bei der letzten Beurteilung der Erkrankung vor der alternativen Therapie zensiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• OS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis von Pralsetinib bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache. *Pharmakokinetische Parameter* Zu den relevanten pharmakokinetischen Parametern, gehören gegebenenfalls die maximale Konzentration des Medikaments im Plasma (C_{max}), die Zeit bis zur maximalen Konzentration des Medikaments im Plasma (T_{max}), der Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Plasma-Medikamentenkonzentration (T_{last}), die Fläche unter der Kurve der Plasma-Medikamentenkonzentration über die Zeit von 0 – 24 Stunden nach der Dosierung (AUC_{0-24}), die Plasma-Medikamentenkonzentration 24 Stunden nach der Dosierung (C_{24}); das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z/F), die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$), die scheinbare orale Clearance (CL/F) und das Akkumulationsverhältnis (R). *Pharmakodynamische Parameter* Veränderungen im Tumor/Blut einschließlich, aber nicht beschränkt auf Veränderungen von Calcitonin im Blut und CEA (nur MTC-Patienten); und Veränderungen im Tumor-Biomarker-Spiegel (DUSP6 und SPRY4) (alle Patienten). **Exploratorische Zielkriterien:** Level der exploratorischen Tumormarker (DNA, RNA, Proteine) in Abhängigkeit der antineoplastischen Aktivität und/oder Toxizität **Phase II – Dosis-Expansion** **Primäre Zielkriterien:** *Gesamtansprechen ORR in Abhängigkeit der Tumorart, der RET-Alteration und/oder Vortherapien* Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen entweder ein CR oder PR hatten. Die ORR wird nach Krankheitstyp und/oder ggf. nach dem RET-Alterationsstatus und/oder dem Status der Vorbehandlung zusammengefasst. *Sicherheitsprofil von Pralsetinib:* • UE • SUE • Änderungen in Vitalwerten • EKG

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Sicherheitslabortests Die Sicherheitsbewertung basiert auf der Inzidenz, dem Schweregrad und der Art der UE sowie auf Veränderungen der Vitalwerte der Patienten, der klinischen Laborergebnisse und der EKG-Befunde. Die Zusammenfassung konzentriert sich auf die Inzidenz von SUE und UE nach SOC und PT sowie auf den Abbruchraten des Studienmedikamentes aufgrund von UE oder Toxizität auf der Grundlage klinischer Laborergebnisse. **Sekundäre Zielkriterien:** *DOR, CBR, DCR, PFS, OS in Abhängigkeit der Tumorart, dem RET-Status und/oder der Vortherapien* *Bestimmung des RET-Status und Korrelation zwischen RET-Status und ORR, CBR, DOR, PFS, OS und DCR und sonstiger antineoplastischer Aktivität* CBR, DCR, DOR, PFS und OS und die Korrelation zwischen dem RET-Genstatus und der antineoplastischen Aktivität werden wie folgt definiert: • CBR ist definiert als die Rate der Patienten mit CR oder PR oder eine stabile Erkrankung (SD), die mehr als 4 Zyklen (d.h. 16 Wochen) ab dem Datum der ersten Verabreichung dauerte. • DCR ist definiert als die Rate der Patienten mit CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (SD) gemäß RECIST v1.1 (oder RANO, falls zutreffend). • Bei Patienten, die CR oder PR nach RECIST v1.1 (oder RANO, falls zutreffend) erreichen, ist DOR definiert als die Zeit von entweder CR oder PR (je nachdem, welche Reaktion zuerst aufgezeichnet wird) bis zum ersten Datum, an dem der das Fortschreiten der Erkrankung objektiv dokumentiert wird, oder bis zum Tod. • PFS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis von Pralsetinib bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache (je nachdem, was früher eintritt). Patienten, die eine alternative Krebstherapie einleiten, ohne dass ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert ist, werden bei der letzten Beurteilung der Erkrankung vor der alternativen Therapie zensiert. • OS ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis von Pralsetinib bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetische Parameter Zu den relevanten pharmakokinetischen Parametern, gehören gegebenenfalls die maximale Konzentration des Medikaments im Plasma (C_{max}), die Zeit bis zur maximalen Konzentration des Medikaments im Plasma (T_{max}), der Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Plasma-Medikamentenkonzentration (T_{last}), die Fläche unter der Kurve der Plasma-Medikamentenkonzentration über die Zeit von 0 bis 24 Stunden nach der Dosierung (AUC_{0-24}), die Plasma-Medikamentenkonzentration 24 Stunden nach der Dosierung (C_{24}); das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z/F), die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$), die scheinbare orale Clearance (CL/F) und das Akkumulationsverhältnis (R). *EKG-Auswertung* In Phase II werden die Auswirkungen von Pralsetinib auf die EKG-Parameter bei etwa 20 Patienten mit 12-Kanal-EKGs untersucht, die aus kontinuierlichen Aufzeichnungen (12-Kanal-Holter) an C1D1 und C1D15 extrahiert wurden. Einzelne EKGs werden zu festgelegten Zeitpunkten replikativ aus den 12-Kanal-Holter-Aufzeichnungen extrahiert und von einem zentralen Labor ausgewertet. Die QT-Intervalle werden von der Lead II gemessen und unter Verwendung der Korrekturfaktoren von Fridericia (QTcF) um die Herzfrequenz (QTc) korrigiert. Der primäre QTc-Parameter wird QTcF sein. Sekundäre Parameter (Herzfrequenz, PR und QRS sowie T-Wellen-Morphologie) werden ebenfalls ausgewertet. Mögliche Auswirkungen von Pralsetinib werden als Veränderung gegenüber der Baseline-Herzfrequenz vor der Medikation, der PR, der QRS und der QTcF nach dem Zeitpunkt der Medikation bewertet. Zum Zweck der QT-Bewertung wird eine Exposure-Response Analyse zur Beziehung zwischen den systemischen Medikationswerten und der Veränderung des QTcF durchgeführt. *Pharmakodynamische Parameter* Veränderungen im Tumor/Blut einschließlich, aber nicht beschränkt auf Veränderungen von Calcitonin im Blut und CEA (nur MTC-Patienten); und Veränderungen im Tumor-Biomarker-Spiegel (DUSP6 und SPRY4) (alle Patienten). *Die intrakranielle Ansprechrate bei Patienten mit NSCLC, und einer messbaren (Ziel nach RECIST v1.1) Läsion im*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gehirn und die Zeit bis zur intrakraniellen Progression bei allen Patienten mit NSCLC. **Exploratorische Zielkriterien:** *Änderungen der von den Patienten-berichteten Ergebnissen beurteilt mittels des European Organization for Research and Treatment of Cancer Core QoL Questionnaire (EORTC-QLQ-C30).* *Änderungen der krankheitsbezogenen Symptome beurteilt durch die Stuhlgang-Historie (nur bei MTC-Patienten)* *ORR, CBR, DCR, PFS für Patienten, welche zuvor mit einem selektiven RET-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurden.* *Die intrakranielle Ansprechrate bei Patienten mit einer anderen Tumorart als NSCLC, und einer messbaren (Ziel nach RECIST v1.1) Läsion im Gehirn und die Zeit bis zur intrakraniellen Progression bei allen Patienten mit einer anderen Tumorart als NSCLC.*
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 4.1, vom 25. Juli 2018:** Die ORR wurde als primärer Endpunkt für Teil 2 für alle Patienten mit RET-Alteration, welche mit der MTD/RP2D behandelt wurden hinzugefügt. Basierend auf der beobachteten Wirksamkeit in der Dosis-Eskalation wurden zusätzliche Maße des klinischen Nutzens wie z.B. PFS und OS sowie die Korrelation der Antitumoraktivität mit dem RET-Genstatus von der Kategorie der explorativen Ziele zu den sekundären Zielen verschoben. Da ein klares Effizienzsignal in der Dosis-Eskalation (Teil 1) beobachtet wurde, wurde die Beurteilung von weiteren Maßen des klinischen Nutzens wie z.B. DOR, DCR, PFS und OS sowie auch die Bestimmung einer möglichen Korrelation zwischen den Maßen des klinischen Nutzens und dem RET-Genstatus als sekundäre Ziele /Endpunkte aufgenommen. Da einige Patienten Verbesserungen in krebsbezogenen Symptomen berichteten, wurden Patientenberichtete Lebensqualitäts-Beurteilungen als exploratives Ziel für Teil 2 aufgenommen, um mögliche Verbesserungen in den Symptomen der Patienten beurteilen zu können.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 7, vom 12. Dezember 2018: Die Ziele und Endpunkte der Studie wurden in Ziele/Endpunkte für Teil 1 und Ziele/Endpunkte für Teil 2 aufgeteilt. **Amendment 13, vom 08. Juli 2020** Die intrakranielle Ansprechrate und die Zeit bis zur intrakraniellen Progression wurden für Patienten mit NSCLC als sekundäre Ziele/Endpunkte und für Patienten mit anderen Tumorarten als NSCL als explorative Ziele/Endpunkte hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Phase II** **Gruppe 1:** Die Fallzahl von etwa 80 RET-Fusions-positiven NSCLC-Patienten, bei denen die Behandlung mit einer vorherigen Platin-basierten Chemotherapie fehlgeschlagen ist, liefert >95 % Power auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, um die Annahme der Nullhypothese ORR = 0,23 gegenüber der alternativen ORR = 0,5 zu testen. **Gruppe 2:** Eine Fallzahl von 170 behandlungs-naiven Patienten (Erstlinie) liefert eine >90 % Power auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zum Testen der Annahme der Nullhypothese ORR = 0,48 gegenüber der Alternativhypothese ORR = 0,61. **Gruppe 3:** Die Fallzahl von etwa 65 MTC-Patienten, zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt, liefert >90 % Power auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, um die Annahme der Nullhypothese ORR = 0,2 gegenüber der alternativen ORR = 0,4 zu testen. **Gruppe 4:** Eine Fallzahl von etwa 40 zuvor nicht mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelten MTC-Patienten wird für eine exploratorische Analyse rekrutiert. **Gruppe 5:** Die Fallzahl von etwa 100 Patienten mit RET-Fusion positiven soliden Tumoren, welche zuvor mit SOC behandelt wurden, liefert >90 % Power auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, um die Annahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Nullhypothese ORR = 0,1 gegenüber der alternativen ORR = 0,3 zu testen. **Gruppe 6:** Eine Fallzahl von etwa 20 Patienten mit RET-Fusion positiven soliden Tumoren, welche zuvor mit einem selektiven RET-Inhibitor behandelt wurden, wird für eine exploratorische Analyse rekrutiert. **Gruppe 7:** Die Fallzahl von etwa 20 Patienten mit RET-Mutation positiven soliden Tumoren, welche zuvor mit SOC behandelt wurden, liefert >90 % Power auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, um die Annahme der Nullhypothese ORR = 0,1 gegenüber der alternativen ORR = 0,3 zu testen. **Gruppe 8:** Eine Fallzahl von etwa 30 Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine vorangegangene Platin-basierte Chemotherapie gescheitert ist, wird bei einer beobachteten ORR von ≥ 27 % ein exakt binomiales 95 % Konfidenzintervall mit einer unteren Grenze von >10 % ergeben. **Gruppe 9:** Eine Fallzahl von etwa 30 MTC Patienten, die zuvor nicht mit einer systemischen Therapie (zytotoxische Chemotherapie ist erlaubt) für eine fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung behandelt wurden, wird bei einer beobachteten ORR von ≥ 27 % ein exakt binomiales 95 % Konfidenzintervall mit einer unteren Grenze von >10 % ergeben. Bei insgesamt etwa 590 Patienten in der Sicherheits-Population besteht eine > 97 %ige Wahrscheinlichkeit, dass mindestens 3 UE, die mit einer Häufigkeit von 0,5 % auftreten, beobachtet werden; es besteht eine > 99 %ige Wahrscheinlichkeit, dass mindestens 5 UE, die mit einer Häufigkeit von 1 % auftreten, beobachtet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine einarmige Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine einarmige Studie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine offene Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine einarmige Studie
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die MTD wird in der Dosis-bestimmenden Population (DDP) analysiert, die alle Patienten der Dosis-Eskalations-Phase einschließt, die entweder ≥ 75 % (21 Tage) der Studienmedikation eingenommen und Verträglichkeits-Untersuchungen bis Tag 28 durchgeführt haben und/oder eine Dosis Limitierende Toxizität (DLT) erfahren haben. Wirksamkeits-Endpunkte werden in der Wirksamkeits-Population (Efficacy Population), Sicherheits-Endpunkte in der Sicherheits-Population (Safety Population) ausgewertet. Die Safety Population umfasst alle Patienten, die mindestens einmal mit der Studienmedikation behandelt wurden. Die Efficacy Population umfasst alle Patienten der Safety Population, die vor einem definierten Stichtag behandelt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte (CBR, DCR, PFS und OS) wurden zusätzlich für die RE (response evaluable) Population als unterstützende Analyse durchgeführt. Die RE Population umfasste Patienten der Efficacy Population, die eine messbare Krankheit nach RECIST v1.1 (oder RANO, falls zur Krankheit passend) zu Baseline hatten und für die mindestens eine auswertbare Beurteilung des Krankheitsansprechens und keine größeren Protokollverletzungen vorlagen. **Primäre Analyse** ORR und das zweiseitige 95 %-KI, basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson), wurden berechnet. Anzahl und Häufigkeit für jede Kategorie (CR, PR, SD, PD, oder NE) von BOR wurden ermittelt. Waterfall Plots für die maximale prozentuale Minderung der summierten Durchmesser der Zielläsionen (Tumorschrumpfung) ab Baseline bis zur ersten dokumentierten Krankheitsverschlechterung oder neuer Krebstherapie wurden erstellt. Die individuelle Tumorbeurteilung und BOR wurden in patienten-spezifischen Listings der Wirksamkeitsdaten dargestellt. **Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC** ORR und BOR wurden separat für 1) alle Patienten, 2) Patienten mit vorheriger systemischer Behandlung, 3) vorheriger Platintherapie, 4) vorheriger systemischer, aber nicht Platin-basierter Therapie 5) keiner vorherigen systemischen Behandlung sowie getrennt für die Dosierungsgruppe Level I (alle und 400 mg QD) bestimmt. ORR wurde auch für 1) – 5) jeweils getrennt nach vorherigem MKI Status, vorheriger nicht Platin-basierten Chemotherapie und vorherigem Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Status analysiert. Zusätzlich wurde ORR getrennt nach dem RET Genotyp (KIF5B, CCDC6, andere) sowie getrennt für die Altersgruppen (<65, ≥ 65 Jahre), ethnischen Gruppen (Asiatisch, nicht Asiatisch), geographische Region (USA, Europa, Asien) und Geschlecht (männlich, weiblich) analysiert. Die Analysen für ORR und DOR wurden auch für RET Fusions-positives NSCLC und ODxTT Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC durchgeführt. **RET-Fusion bei Patienten ohne NSCLC** ORR und BOR wurden für andere solide RET-Fusions-positive Tumore (außer NSCLC), sowie für Patienten mit RET-Fusions-positivem papillären Schilddrüsenkarzinom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(papillary thyroid cancer, PTC) getrennt nach RET-Genotyp bestimmt. **MTC Patienten** ORR und BOR wurden getrennt nach vorherigem Cabozantinib und/oder Vandetanib Status sowie RET Genotyp berechnet. **RET-mutierte nicht-MTC Patienten** ORR wurde getrennt nach Dosierungslevel (400 mg QD und alle) für nicht-MTC Patienten mit RET-Mutation bestimmt. **Andere Patienten** ORR und BOR wurden getrennt nach Dosierungslevel (400 mg QD und alle) für Patienten mit vorheriger Behandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor sowie für alle Patienten unabhängig von Erkrankung und RET-Status bestimmt. Als unterstützende Wirksamkeits-Analysen wurden ORR und DOR auch anhand der Prüfer-Beurteilung des Tumor-Status ausgewertet. **<u>Sekundäre Analyse</u>** **PFS** PFS wurde mittels des Kaplan-Meier-Schätzers bestimmt. Der geschätzte Median wurde zusammen mit dem 95 %-KI und dem 25. und 75. Perzentil dargestellt. Das Konfidenzintervall basierte auf einer Identitätstransformation. PFS wurde zu bestimmten Zeitpunkten (z.B. 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 Monate, usw.; alle 6 Monate nach 12 Monaten) zusammen mit den dazugehörigen Standardfehlern (Greenwood Formel, Klen 2003), berechnet und graphisch dargestellt (Kaplan-Meier Kurve). PFS-Analysen wurden für verschiedene Patientengruppen (Kohorten 1-9) sowie getrennt nach Dosierungen (400 mg QD und alle) durchgeführt. **DOR** DOR wurde nur für Patienten mit bestätigter CR oder PR analysiert (Methoden s. PFS). DOR Analysen wurden wie ORR ausgewertet. **CBR** CBR wurde wie ORR ausgewertet. **DCR** DCR wurde wie ORR ausgewertet. **OS** OS wurde wie PFS ausgewertet. **ZNS Metastasenaktivität**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CR, PR, SD, PD, ORR, BOR, CBR und DCR wurden zusätzlich für Patienten mit messbaren Läsionen im ZNS ohne Radiotherapie und Radiochirurgie innerhalb von 2 Monaten vor Studienbehandlung ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen (s. 12a) und keine adjustierten Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Datenschnitt Nov 2019 a) Es handelt sich um ein einarmiges Studiendesign, eine Randomisierung erfolgte daher nicht. b) 179 Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorangegangene Behandlung mit einem RET-Inhibitor haben bis zum Datenschnitt die geplante Behandlung erhalten. c) 132 Patienten mit einem Behandlungsstart bis zum 11. Juli 2019 wurden in der Auswertung des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Datenschnitt Nov 2020 a) Es handelt sich um ein einarmiges Studiendesign, eine Randomisierung erfolgte daher nicht. b) 281 Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorangegangene Behandlung mit einem RET-Inhibitor haben bis zum Datenschnitt die geplante Behandlung erhalten. c) 233 Patienten mit einem Behandlungsstart bis zum 22. Mai 2020 wurden in der Auswertung des primären Zielkriteriums berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es haben zum Datenschnitt Nov 2019 66 (36,9 %) der Patienten die Behandlung abgebrochen. Die Gründe hierfür wurden wie folgt dokumentiert: • Fortschreiten der Erkrankung: N = 35 (19,6 %) • UE: N = 25 (14,0 %) • Rücknahme der Einverständniserklärung: N = 5 (2,8 %) • Entscheidung des Prüfarztes: N = 1 (0,6 %) Zum Datenschnitt Nov 2020 haben 130 (46,3 %) der Patienten die Behandlung abgebrochen. Die Gründe hierfür waren wie folgt: • Fortschreiten der Erkrankung: N = 75 (26,7 %) • UE: N = 39 (13,9 %) • Entscheidung des Patienten: N = 11 (3,9 %) • Entscheidung des Prüfarztes: N = 3 (1,1 %) • Andere Gründe: 2 (0,7 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 17. März 2017 Letzter Patient, letzte Visite (geplant): Dezember 2021 Studienende (geplant): Februar 2024 <u>Rekrutierung Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC:</u> Phase 1: FPI: März 2017; abgeschlossen April 2018 Phase 2, Gruppe 1: FPI: Mai 2018; LPI: April 2019 Phase 2, Gruppe 2: FPI: Mai 2018; LPI: Oktober 2020 Phase 2, Gruppe 8: FPI: August 2019; LPI: Dezember 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

MTD: Maximum tolerated dose; RP2D: Recommended Phase-2-Dose; ORR: Objektive Ansprechrate; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; CBR: Clinical Benefit Rate; DCR: Disease Control Rate; PFS: Progression-Free Survival; DOR: Duration Of Response; OS: Overall Survival; MTC; Medullary Thyroid Carcinoma; DUSP6: Dual specificity phosphatase 6; SPRY4: Protein sprouty homolog 4; DNA: Deoxyribonucleic Acid; RNA: Ribonucleic Acid; EKG: Elektrokardiogramm; RET: Rearranged During Transfection; NSCLC; Non Small-Cell Lung Cancer; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase**;** Ros1: Proto-oncogene tyrosine-protein kinase; UE: Unerwünschte Ereignisse; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; CYP2D6: Cytochrom P450 2D6 ; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; BID: twice daily; QD: Once daily; ANSM: französischen Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten; BRAF: BRAF-Gen; PK: Pharmacokinetics; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor; MKI: Muktikinase Inhibitor; QoL: Quality of Life; ctDNA: Circulating tumor DNA; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: NRAS: AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: Upper Limit of Normal; NYHA: New York Heart Association; ZNS: Zentralnervensystem; C1D1: Cycle 1 Day 1; CIS: Carcinoma In Situ; β-hCG: Beta-Choriongonadotropin; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class nach MedDRA, PT: Preferred Term; CR: Complete Response, PR: Partial Response; SD: Stable Disease; CEA: Carcinoembryonales Antigen; QT: Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; FPI: Einschluss des ersten Patienten (first patient in); LPI: Einschluss des letzten Patienten (last patient in);ODxTT: oncomine diagnostic target test

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

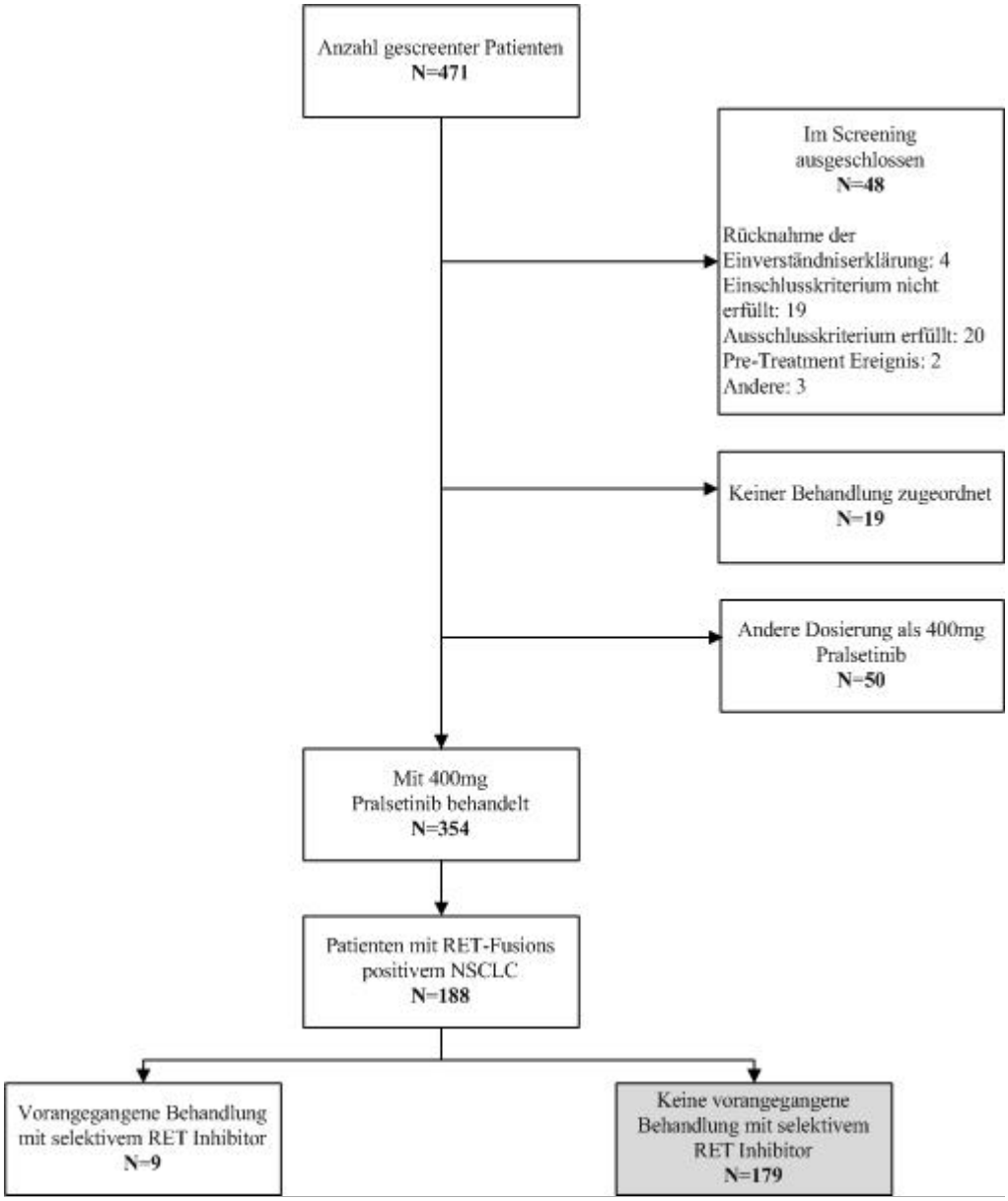


Abbildung 4-25: Patientenfluss der ARROW-Studie (Datenschnitt 18. November 2019)

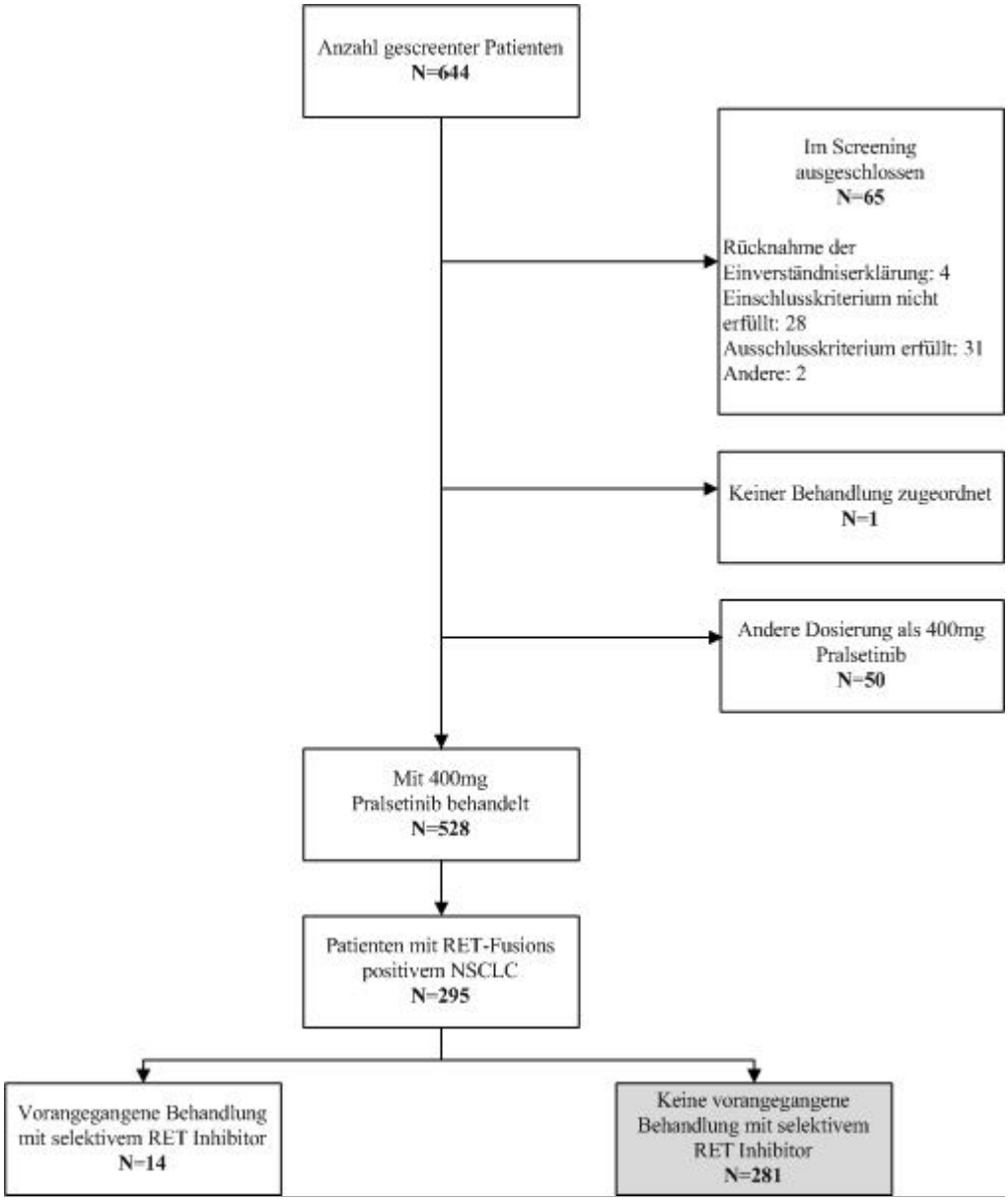


Abbildung 4-26: Patientenfluss der ARROW-Studie (Datenschnitt 6. November 2020)

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMpower 132

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed (PP) im Vergleich zu PP bei Chemotherapie-naiven Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene und aktivkontrollierte Phase III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: <u>Protokoll Version 2 – 24.11.2015</u> • Anpassung des sekundären Endpunktes der 3-Jahres OS Rate zu einem explorativen Endpunkt • Das Ausschluss Kriterium zur systemischen Vorbehandlung mit immunstimulierenden Agenzien wurde deutlicher eingeschränkt <u>Protokoll Version 3 – 09.06.2016</u> • Aktualisierung der verfügbaren Evidenz zur klinischen Effektivität und Verträglichkeit von Atezolizumab • Hinzunahme von OS als co-primären Endpunkt • Entfernung der Auswertung nach PD-L1 definierten Subgruppen und entsprechende Veränderungen bei den Stratifikationsfaktoren • Reduktion der zu randomisierenden Patientenzahl und Aufhebung der Beschränkung von Cisplatin • Entfernung der explorativen Endpunkte IRF PFS, ORR, DCR, DoR, TTR nach modifiziertem RECIST in den Atezolizumab Armen. • Hinzunahme von TIR als sekundärer Endpunkt • Überarbeitung der Anforderungen an die Empfängnisverhütung in den Ein- und Ausschlusskriterien und den Anforderungen zur Schwangerschaftsmeldung • Veränderung des Einschlusskriteriums bei vorangegangener Bestrahlung hinsichtlich eines notwendigen Behandlungs-freien Intervalls von 6 Monaten vor Randomisierung • Klarstellung, dass die Tumorauswertung nach modifiziertem RECIST ab Woche 6 zusätzlich zur Bewertung nach RECIST v1.1 in den Atezolizumab Armen erfolgen soll • Anpassungen beim Vorgehen der Beurteilung der Verträglichkeit durch ein iDMC in Bezug auf Patienten, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten. • Entfernung der Voraussetzung einer prospektiven PD-L1 Testung vor Randomisierung. Eine Gewebeprobe wird verlangt, stellt jedoch keine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie dar. Die Gewebeprobe einer dekalzifizierten Knochenmetastase wird nicht empfohlen • Anpassung der Ausschlusskriterien in Bezug auf ausgeheilte HBV Infektionen, cerebrovaskuläre Ereignisse und positivem HIV Nachweis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Modifizierung der erlaubten Therapie durch Entfernen der Hormontherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormonagonisten oder –antagonisten für Prostatakrebs • Die Empfehlungen zum Management von Atezolizumab-spezifischen UE wurden durch den Verweis zu IB ersetzt • Klarstellungen zur möglichen maximalen zeitliche verzögerten Gabe von Atezolizumab und Chemotherapie • Entfernung traditioneller pflanzlicher Arzneimittel aus den verbotenen Therapien unter Hinzunahme des Hinweises, dass eine gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Arzneimitteln nicht empfohlen wird • Klarstellung, dass ein CT oder MRT des Beckens Voraussetzung für das Screening ist. <u>Protokoll Version 4 – 10.10.2016</u> • Ergänzung eines Verweises für die Prüfärzte zur Behandlung immun-bedingter UE auf die IB • Anpassung UE von speziellem Interesse • Veränderung in der Dokumentation beim Auftreten einer Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder weiblichen Partnern männlicher Patienten. • Entfernung der Einschränkung der ORR Auswertung auf Patienten mit messbaren Erkrankungen <u>Protokoll Version 5 – 09.10.2017</u> • Anpassung der statistischen Annahmen zum Erreichen des PFS Endpunktes und die Definition des Studienendes • Anpassung der Test-Hierarchie und der alpha Verteilung Änderungen der statistischen Testverfahren gemäß den Änderungen in den Analysepopulationen • Zur Fokussierung der Wirksamkeitsanalysen Entfernung folgender sekundärer oder explorativer Endpunkte: alle IRF-beurteilten Endpunkte (Daten jedoch erfasst um die Bewertung auf Anfrage zu ermöglichen), alle explorativen Endpunkt die auf dem Ansprechen bewertet nach modifizierten RECIST-Kriterien und Prüfarzt-beurteilte Zeit bis zum Ansprechen und Zeit während des Ansprechens, sowie Krankheitskontrollrate nach RECIST v1.1 • Anpassung des Erhebungsbeginns der Patienten-berichteten Symptome mittels SILC Skala ab Therapiebeginn. • Ergänzung explorativer Ziele und Endpunkte für OS und Prüfarzt-bewertetes PFS nach RECIST v1.1. in Subgruppen entsprechend demographischer und anderer Merkmale bei Therapiebeginn • Klarstellung das bei Patienten, die nicht aufgrund eines Progresses die Behandlung abbrechen die Tumorbewertungen nach RECIST v1.1. fortgeführt werden und bei Patienten, die mit einer neuen anti-neoplastischen Therapie beginnen ohne vorangegangene Dokumentation eines Progresses • Ergänzende Klarstellung für die Dokumentation eines Todesfalls aufgrund einer progredienten Grunderkrankung • Ergänzungen der Empfehlungen zu Atzeolizumab-assoziierten UE sowie hinzufügen zum Protokoll

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokoll Version 6 – 02.11.2018 • Korrektur der Definition des Studienendes um sicher zu gehen, dass die Studie bis zur letzten Visite des letzten Patienten läuft oder bis der Sponsor sie beendet • Aktualisierung der Liste der mit Atezolizumab-assoziierten Risiken Protokoll Version 7 – 11.02.2020 • Aktualisierung der Empfehlungen zu Atezolizumab-assoziierten UE
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung • Männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter • ECOG PS 0 oder 1 • Histologisch oder zytologisch bestätigtes nicht-plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV; Patienten mit einer gemischten Histologie (d. h. plattenepithelial und nicht- plattenepithelial) konnten eingeschlossen werden, wenn der Hauptteil der Histologie nicht-plattenepithelial zu sein schien • Keine vorherige Behandlung eines nicht-plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV; Patienten mit einer EGFR-Mutation waren ausgeschlossen, da Erlotinib, Gefitinib oder ein anderer EGFR-TKI-Inhibitor die geeignete Therapie in der Erstlinie des EGFR-mutierten NSCLC darstellt; Patienten mit einem ALK-Fusions-Onkogen waren ausgeschlossen, da Crizotinib oder andere ALK Inhibitoren die geeignete Therapie für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC mit ALK-Fusions-Onkogen darstellen; Patienten mit unbekanntem EGFR- und/oder ALK-Status mussten beim Screening einen Test durchführen. ALK und/oder EGFR konnte lokal oder zentral getestet werden. • Patienten, die vorher eine neo-adjuvante, adjuvante Chemotherapie, Radiotherapie oder Chemoradiotherapie mit kurativer Absicht für eine nicht-metastasierte Erkrankung erhalten haben, mussten vor Randomisierung mindestens 6 Monate seit der letzten Chemotherapie, Radiotherapie oder Chemoradiotherapie therapiefrei gewesen sein. • Patienten mit behandelten asymptomatischen ZNS-Metastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn folgende Kriterien zutrafen: - Nur supratentorielle oder zerebelläre Metastasen (d. h. keine Metastasen im Kleinhirn, Hirnbrücke, Mark oder Rückenmark); - Keine andauernde Therapie mit Kortikosteroiden der ZNS-Erkrankung erforderlich; - Keine stereotaktische Bestrahlung innerhalb von 7 Tagen und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		keine Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung; - Keine Hinweise auf eine Progression zwischen Ende der Behandlung der ZNS-Erkrankung und dem Screening der Studie Patienten, bei denen während dem Screening neue asymptomatische ZNS-Metastasen festgestellt wurden, mussten sich einer Radiotherapie und/oder Operation der ZNS-Metastasen unterziehen. Nach der Behandlung konnten diese Patienten ohne einen erneuten Hirnscan eingeschlossen werden, wenn alle anderen Kriterien erfüllt wurden. • Patienten sollten Tumorgewebe, das vor Behandlungsstart gewonnen wurde, zur Verfügung stellen (falls verfügbar). Falls kein Tumorgewebe verfügbar war (z.B. weil es für frühere Diagnostik verbraucht war), waren die Patienten trotzdem geeignet. Falls Tumorgewebe vorhanden war, sollte es sich vorzugsweise um FFPE Proben als Tumorblock oder ungefärbte, frische serielle Schnitte (vorzugsweise mind. 10) von FFPE Gewebe handeln. Falls keine 10 Schnitte vorhanden waren, konnten auch weniger eingereicht werden. Falls die oben beschriebenen FFPE Proben nicht verfügbar waren, wurde jede Art von Tumormaterial (einschließlich Feinnadelbiopsie, Zellpellet Proben [z.B. von einem Pleuraerguss] und Lavage Proben) akzeptiert. - Diese Proben sollten mit einem beigefügten Pathologiebericht versehen sein. - Das verfügbare Tumorgewebeprobe sollte vor oder innerhalb von 4 Wochen eingereicht werden. • Messbare Erkrankungen nach den RECIST v1.1-Kriterien • Zuvor bestrahlte Läsionen konnten nur als messbare Erkrankung gezählt werden, wenn zum Zeitpunkt der Bestrahlung die Krankheitsprogression eindeutig an dieser Stelle dokumentiert worden ist und die zuvor bestrahlte Läsion nicht der einzige Ort der Erkrankung war. • Adäquate hämatologische und Endorganfunktion definiert durch folgende Laborparameter, erhoben innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung: - ANC ≥ 1.500 Zellen/µl (ohne Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) - Lymphozytenanzahl ≥ 500/µl - Thrombozytenzahl ≥ 100.000/µl (ohne Transfusion) - Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl (ggf. mit Transfusion) - INR oder aPTT ≤ 1,5xULN (Dies gilt nur für Patienten, die keine therapeutische Antikoagulation erhalten; Patienten, die eine therapeutische Antikoagulation erhalten, sollten eine stabile Dosis erhalten.) - AST, ALT und alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x ULN mit folgenden Ausnahmen: Patienten mit Lebermetastasen: AST und/oder ALT ≤ 5 x ULN; Patienten mit Leber- oder Knochenmetastasen: alkalische Phosphate ≤ 5 x ULN - Serum Bilirubin ≤ 1,25 x ULN (Patienten mit Gilbert-Syndrom und Serum Bilirubin ≥ 3 x ULN können eingeschlossen werden)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Berechnete Kreatinin-Clearance (CRCL) ≥ 45 ml/min; falls Cisplatin verwendet wird, muss die CRCL ≥ 60 ml/min betragen. • Patienten, die im Rahmen der Rekrutierungserweiterung in China eingeschlossen wurden: aktuell Bewohner aus Zentral-China, Hong Kong oder Taiwan sowie chinesischer Abstammung • Einwilligung weiblicher Patienten im gebärfähigen Alter, eine hocheffektive Art der Verhütung (niedrige Ausfallrate < 1 % pro Jahr bei dauerhafter und korrekter Anwendung) bis fünf Monate nach Behandlungsende mit Atezolizumab oder 6 Monate nach Behandlungsende mit Cisplatin, Carboplatin oder Pemetrexed zu verwenden. Während dieser Zeitspanne dürfen sich Patientinnen keiner Eizellspende unterziehen. • Einwilligung männlicher Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter eine hocheffektive Art der Verhütung (niedrige Ausfallrate < 1 % pro Jahr bei dauerhafter und korrekter Anwendung) bis sechs Monate nach Behandlungsende mit der Chemotherapie zu verwenden; Männliche Patienten durften während der Studie und für mindestens sechs Monate nach Behandlungsende mit der Chemotherapie keine Samenspende machen. • Ergänzung oraler Kontrazeptiva durch andere Verhütungsmethoden, aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit der Studienmedikation (auch für männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter gültig); Männliche Patienten mussten immer ein Kondom verwenden <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patienten mit einer sensiblen Mutation des EGFR-Gens oder einem ALK Fusions-Onkogen • Aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen bestimmt durch Computertomografie- oder Magnetresonanztomografie-Untersuchungen während des Screenings und durch frühere radiografische Untersuchungen • Rückenmarkskompression, welche nicht durch Operation und/oder Strahlung behandelt wurde oder zuvor diagnostizierte und behandelte Rückenmarkskompression ohne Beleg, dass die Krankheit klinisch stabil für ≥ 2 Wochen vor der Randomisierung war • Leptomeningeale Erkrankung • Unkontrollierter Tumorschmerz Patienten, die Schmerzmittel benötigen, mussten bei Studieneintritt eine stabile Behandlung erhalten; Symptomatische Erkrankungen, die für palliative Radiotherapie geeignet waren (z. B. Knochenmetastasen), mussten vor Studieneinschluss behandelt werden; Patienten sollten sich von den Auswirkungen der Radiotherapie erholt haben; Asymptomatische metastatische Erkrankungen, deren weiteres Wachstum funktionale Störungen oder hartnäckige Schmerzen hervorrufen könnten (z. B. Epiduralmetastasen, die im Moment keine Kompression des Rückenmarks verursachen), mussten, soweit sie dafür geeignet waren, vor Studieneinschluss für eine lokoregionale Therapie in Betracht gezogen werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unkontrollierter Pleuraerguss, Herzbeutelerguss oder Aszites der wiederholte (monatlich oder häufiger) Drainagen nötig macht; Patienten mit Dauerkathetern (z. B. PleurX®) waren erlaubt • Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie (> 1,5 mmol/l ionisiertes Calcium oder Ca > 12 mg/dl oder korrigiertes Serum Calcium > ULN); Patienten, die Denosumab vor der Behandlung erhielten, mussten geeignet und gewillt sein während der Studie Denosumab durch Bisphosphonate zu ersetzen • Andere Malignome als NSCLC innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung, mit Ausnahme derjenigen, die ein vernachlässigbares Risiko für Metastasen oder Tod (z.B. 5-Jahres OS > 90 %) haben und die mit einem zu erwartenden kurativen Ausgang behandelt wurden • Bekannter PD-L1-Tumorstatus bestimmt durch einen IHC-Test einer anderen klinischen Studie (z. B. wurden Patienten, deren PD-L1-Status im Rahmen des Screenings für eine andere Studie mit anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Antikörpern erhoben wurde, die aber für die Studie nicht geeignet waren, ausgeschlossen) • Schwangere oder stillende Frauen, oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden • Vorgeschichte von schwerer allergischer, anaphylaktischer oder anderer überempfindlicher Reaktionen gegenüber chimären oder humanisierten Antikörpern oder Fusionsproteinen • Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber Produkten, die aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen werden, oder anderen Komponenten von Atezolizumab • Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischen Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, Gefäßthrombose assoziiert mit Antiphospholipid-Syndrom, Wegenersche Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barre-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis (Patienten mit einer Vorgeschichte einer Autoimmun-Hypothyreoidismus, die mit Schilddrüsen-Hormonersatz stabil behandelt werden, und Patienten mit einem kontrollierten Diabetes mellitus Typ-1, die mit einem Insulin-Regime stabil behandelt werden, konnten an der Studie teilnehmen; Patienten mit Ekzem, Psoriasis, Lichen simplex chronicus oder Vitiligo mit rein dermatologischen Manifestationen (z. B. Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden ausgeschlossen), konnten eingeschlossen werden, sofern die folgenden Bedingungen erfüllt waren: der Hautausschlag bedeckt weniger als 10 % der Körperoberfläche; die Krankheit war zu Beginn der Studie gut kontrolliert und erforderte nur eine geringe Potenz topischer Steroide; keine akuten Krankheitsschübe innerhalb der letzten 12 Monate) • Vorgeschichte einer idiopathischen pulmonalen Fibrose, organisierenden Pneumonie (z. B. Bronchiolitis obliterans), medikamenteninduzierten Pneumonitis, oder dem Nachweis einer aktiven Pneumonitis in der Brust-Computertomografie beim Screening (Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Strahlenfeld (Fibrose) war erlaubt) • Positiver HIV-Test

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit aktiver Hepatitis-B oder Hepatitis-C Infektion • Aktive Tuberkulose • Schwere Infektionen innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hospitalisierung wegen Komplikationen einer Infektion, Bakteriämie oder schwere Lungenentzündung • Erhalt von Antibiotika (oral oder intravenös) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung (prophylaktische Antibiotika, z. B. vorbeugend gegen eine Harnwegsinfektion oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung, waren erlaubt) • Signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie z. B. eine Herzerkrankung nach der New York Heart Association (der Klasse II oder höher), Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung oder zu erwartender größerer chirurgischer Eingriff während der Studie, außer zu diagnostischen Zwecken • Patienten mit vorheriger Knochenmarks- oder Organtransplantation • Verabreichung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder die Erwartung, dass eine solche Impfung während der Studie erforderlich ist • Alle anderen Krankheiten, Stoffwechselstörungen, körperliche Untersuchungen oder klinische Laborbefunde, die einen begründeten Verdacht aufweisen, der gegen die Verwendung eines Prüfpräparats spricht oder Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse haben kann oder ein hohes Behandlungsrisiko bedeuten • Erkrankungen oder Umstände, die die Fähigkeit die Studienverfahren zu verstehen und ihnen zu folgen und/oder zu entsprechen, beeinflussen • Vorherige Behandlung mit einem EGFR- oder ALK-Inhibitor • Behandlung mit einer zugelassenen Krebstherapie, einschließlich Hormontherapien, innerhalb von 21 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung • Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat mit therapeutischer Absicht innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung • Vorbehandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Blockade-Therapien, anti-PD-1 und anti-PD-L1-Antikörpern; Patienten, die zuvor eine anti-cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) Behandlung erhalten haben, konnten eingeschlossen werden, wenn folgende Anforderungen erfüllt waren: die letzte Dosis der anti-CTLA-4 Behandlung wurde mindestens sechs Wochen vor Randomisierung verabreicht; keine Vorgeschichte schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen von anti-CTLA-4 (NCI CTCAE Grad 3 oder 4) • Behandlung mit systemischen immunstimulatorischen Arzneimitteln (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Interferone oder Interleukin-2) innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung oder der fünffachen Halbwertszeit des Medikaments, je nachdem, was länger ist; eine vorherige Behandlung mit Krebsimpfstoffen war erlaubt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und anti-TNF-Substanzen) innerhalb von zwei Wochen vor Randomisierung; Patienten, die akut, niedrig dosiert systemische immunsuppressive Medikamente erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden; die Verwendung von Kortikosteroiden für chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Mineralocorticoide für Patienten mit orthostatischer Hypotonie und niedrig dosierte zusätzliche Kortikosteroide wegen Nebennierenrindeninsuffizienz war erlaubt • Bekannte Vorgeschichte schwerer allergischer Reaktionen auf platinhaltige Verbindungen • Patienten mit Beeinträchtigungen des Gehörs (Cisplatin) • Periphere Neuropathie Grad ≥ 2 nach NCI CTCAE v4.0 (Cisplatin) • Kreatinin-Clearance < 60 ml/min (Cisplatin) bzw.< 45 ml/min (Carboplatin)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	185 Studienzentren in 28 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, China, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Niederlande, Österreich, Peru, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, Taiwan, Ukraine, Ungarn, UK, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Arm A:** 4 -6 Zyklen Induktionsphase mit Atezolizumab + Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed und anschließende Erhaltungstherapie mit Atezolizumab + Pemetrexed **Arm B:** 4 -6 Zyklen Induktionsphase mit Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed und anschließende Erhaltungstherapie mit Pemetrexed Die für die Induktionsphase geplante Anzahl von Chemo(immun)therapiezyklen (vier oder sechs Zyklen) war vom Prüfarzt vor der Randomisierung festzulegen. Die Induktionsphase wird in 21-Tages Zyklen erfolgen bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: 1) Gabe von 4 bzw. 6 Zyklen abgeschlossen 2) inakzeptable Toxizität 3) dokumentierte Krankheitsprogression. Patienten ohne Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität werden die Therapie in der Erhaltungsphase fortsetzen. Patienten in Arm A und B werden die Erhaltungstherapie fortsetzten bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Tod. Während der Induktionsphase und der Erhaltungsphase können Patienten im Arm A die Behandlung mit Atezolizumab über einen Krankheitsprogress nach RECIST v1.1. hinaus fortsetzten, vorausgesetzt es zeigt sich nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinischer Vorteil für die Patienten. **Verabreichung:**

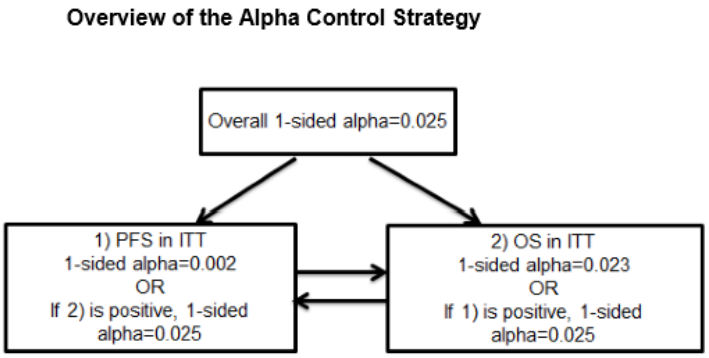
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Atezolizumab: Patienten im Atezolizumab-Arm erhielten an Tag 1 in einem 21-Tage-Zyklus 1.200 mg Atezolizumab. Eine Dosisreduktion von Atezolizumab war in dieser Studie nicht erlaubt. Atezolizumab wurde bei der ersten Infusion über 60 (± 15) Minuten verabreicht und, wenn toleriert, bei den nachfolgenden Infusionen über 30 (± 10) Minuten. Die Infusionen mit Atezolizumab sind nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Vorgaben zu verabreichen:

Erste Infusion	Nachfolgende Infusion
• Eine Prämedikation ist unzulässig. • Die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Atezolizumab (1.200 mg im intravenösen Infusionsbeutel mit einem Fassungsvermögen von 250 ml bei 0,9 % NaCl) über 60 (± 15) Minuten infundieren. • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) während der Infusion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten erfassen (Zeitfenster von ± 5 Minuten sind für alle Zeitpunkte zulässig). • Falls klinisch angezeigt, die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfassen. • Die Patienten werden über die Möglichkeit von verspätet auf die Infusion folgenden Symptomen informiert und angewiesen, den für sie zuständigen Studienarzt zu kontaktieren, falls sie solche Symptome beobachten.	• Falls der Patient während einer der vorhergehenden Infusionen eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigte, kann in den Zyklen ≥ 2 nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Prämedikation mit Antihistaminika erfolgen. • Die Vitalzeichen des Patienten (Puls und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) werden innerhalb von 60 Minuten vor der Infusion aufgezeichnet. • Hat der Patient die erste Infusion ohne infusionsbedingte UE gut vertragen, kann die zweite Infusion über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. • Zeigt sich keine Reaktion, können alle weiteren Infusionen über 30 (± 10) Minuten verabreicht werden. Die Vitalzeichen des Patienten sollten weiterhin innerhalb von 60 Minuten vor jeder Infusion erfasst werden und, falls klinisch angezeigt, auch während und nach der Infusion aufzeichnet werden. • Zeigte der Patient während der vorhergehenden Infusion eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, ist die nachfolgende Infusion über 60 (±15) Minuten zu verabreichen. Falls klinisch angezeigt oder falls

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>der Patient während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt hat, sollten die Vitalzeichen des Patienten (Puls- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) alle 15 (± 5) Minuten erfasst werden.
Falls klinisch angezeigt oder falls der Patient während der vorhergehenden Infusion Symptome gezeigt hat, sollten die Vitalzeichen 30 (± 10) Minuten nach der Infusion erfasst werden.</td></tr>
</table>
Die Infusionen mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin sind nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Vorgaben zu verabreichen:
<table>
<tr><th>Chemotherapie</th><th>Dosierung/Art der Anwendung</th><th>Induktionsphase (4 oder 6 Zyklen)</th><th>Erhaltungsphase</th></tr>
<tr><td>Pemetrexed</td><td>500 mg/m^2 IV</td><td>Über ~10 Minuten an Tag 1 q21d.</td><td>Über ~10 Minuten an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus</td></tr>
<tr><td>Carboplatin</td><td>AUC 6 IV</td><td>Über ~30–60 Minuten an Tag 1 q21d.
ODER</td><td>Nicht zutreffend</td></tr>
<tr><td>Cisplatin</td><td>75 mg/m²</td><td>Über 1–2 Stunden an Tag 1 q21d</td><td>Nicht zutreffend</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td><u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</u>
• PFS, Prüfarzt-bewertet nach RECIST v1.1
• OS

<u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u>
• ORR, Prüfarzt bewertet nach RECIST v1.1
• DOR, Prüfarzt bewertet nach RECIST v1.1
• Gesamtüberlebensrate nach 1 bzw. 2 Jahren
• Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Symptome (Husten, Luftnot, Brustschmerz, Arm/Schulterschmerz) anhand der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13
• Veränderungen zur Baseline in den patientenberichteten Symptomen (Brustschmerz, Luftnot, Husten) anhand des SILC</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokoll Version 2 – 24.11.2015 Es erfolgte die Ergänzung des sekundären Zielkriteriums der OS Rate nach 1 und 2 Jahren. Protokoll Version 3 – 09.06.2016 Es wurde OS als co-primärer Endpunkt zu dem primären Endpunkt PFS ergänzt, da aufgrund vorliegender Daten OS als aussagekräftigerer Endpunkt für Krebsimmuntherapien eingeschätzt wurde. Des Weiteren wurde die Auswertung nach PD-L1 definierten Subgruppen entfernt und entsprechende Veränderungen bei den Stratifikationsfaktoren vorgenommen. Die explorativen Endpunkte IRF PFS, ORR, DCR, DoR, TTR nach modifiziertem RECIST in den Atezolizumab Armen wurde entfernt. Time in response (TIR) wurde als weiterer sekundärer Endpunkt ergänzt, um die Interpretation des Endpunktes DOR zu unterstützen. Protokoll Version 5 – 09.10.2017 Zur Fokussierung der Wirksamkeitsanalysen auf relevantere Endpunkte wurden alle Zielkriterien und Endpunkte (sekundäre und explorative) die auf einer Auswertung durch ein independent review facility (IRF) basieren entfernt. Die Rationale für dieses Vorgehen, liegt in der hohen Konkordanz zwischen Prüfarzt-bewerteten und IRF-bewerteten Ansprechen. Es werden jedoch alle Bildgebungen gesammelt durch das IRF und können auf Verlangen ausgewertet werden. Zusätzlich wurden alle explorativen Effektivitätsanalysen, die auf einer Auswertung des Ansprechens nach modifizierten RECIST basieren, entfernt. Ebenso wurden die Prüfarzt-bewerteten sekundären Endpunkt TTR und TIR sowie der explorative Endpunkt DCR nach RECIST v1.1 entfernt. Das sekundäre Zielkriterium und Endpunkt zur Veränderungen der patientenberichteten Symptome (Brustschmerz, Luftnot, Husten) anhand des SILC wurde angepasst, so dass anstatt Zeit bis zur Verschlechterung die Veränderung zur Baseline ausgewertet wird, um mit anderen Atezolizumab Protokollen in der Erstlinie einheitlich zu sein. Der sekundäre Endpunkt TTD, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung (10-Punkte Veränderung) der patientenberichteten Symptome anhand des EORTC-QLQ-C30 und –LC13 wurde angepasst, um mit anderen Atezolizumab Protokollen in der Erstlinie einheitlich zu sein.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basiert auf der Anzahl der erforderlichen Ergebnisse um die Wirksamkeit anhand PFS und OS in den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. Folgende Annahmen wurden bei der Schätzung der benötigten Eventzahlen von PFS getroffen: • 1:1 Randomisierung • einseitiges Signifikanzlevel von 0,002 für PFS und 0,023 für OS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 96 % Power um eine HR von 0,65 zu erreichen, was einer Verlängerung des medianen PFS von 6 auf 9,2 Monaten entspricht • Keine Interimsanalyse für PFS • 81 % Power um eine HR von 0,75 zu erreichen, was einer Verlängerung des medianen OS von 14 auf 18,7 Monaten entspricht • Eine Interimsanalyse für OS zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, zu dem annähernd 78 % der für die finale OS-Analyse benötigten OS-Events erwartet werden (gemäß Lan-DeMets Annäherung an die O'Brien-Fleming-Grenze) • • Dropoutrate von 10 % pro 24 Monate für alle Behandlungsarme Unter diesen Annahmen werden insgesamt etwa 568 Patienten in die Studie aufgenommen. Die finale PFS-Analyse war auf Basis dieser Annahmen für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem in der ITT Population 458 PFS Ereignisse beobachtet wurden und mindestens 10 Monate nachdem der letzte Patient während der globalen Enrollment-Phase in die Studie eingeschlossen wurde, je nachdem was später eintrat. Dieser Zeitpunkt wurde auf circa 30 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geschätzt. Die finale OS-Analyse war auf Basis dieser Annahmen für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem in der ITT Population etwa 398 OS-Ereignisse beobachtet wurden. Dieser Zeitpunkt wurde auf etwa 42 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geschätzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalyse</u> Eine Interimsanalyse für OS ist zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse geplant. Wenn zum Zeitpunkt der finalen PFS Analyse für die OS Interimsanalyse deutlich weniger als 312 Ereignisse aufgetreten sind, wird für die OS-Interimsanalyse ein nominales α von 0,01 % (vernachlässigbare Auswirkungen auf die Typ-I-Fehlerrate) angenommen. Eine zweite Interimsanalyse für OS wird in diesem Fall erfolgen, nachdem etwa 312 Ereignisse aufgetreten sind. Dieser Zeitpunkt wurde auf etwa 30 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten geschätzt.  ITT = intent to treat; PFS = progression-free survival; OS = overall survival.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Die Stoppgrenzen für die Interims- und finale OS-Analyse folgen der O’Brien-Fleming Grenze, bestimmt mit Hilfe des Lan-DeMets Ansatzes.

Analysis Timing and Stopping Boundary of Overall Survival
<table>
<tr><th rowspan="2">Analysis Timing</th><th rowspan="2">Planned Information Fraction</th><th colspan="2">Stopping Boundary for Rejection of H0 ITT Population</th></tr>
<tr><th>One-sided alpha=0.023</th><th>One-sided alpha=0.025</th></tr>
<tr><td>Interim analysis</td><td>78%</td><td>HR <0.769 (p≤0.0102)</td><td>HR <.773 (p≤0.0114)</td></tr>
<tr><td>Final analysis</td><td>100%</td><td>HR <0.814 (p≤0.0200)</td><td>HR <0.817 (p≤0.0217)</td></tr>
</table>
HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; p = one-sided p-value.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td><td></td></tr>
<tr><td>8a</td><td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td><td>Randomisierung mittels Interactive Web/Voice Response System (IxRS)</td></tr>
<tr><td>8b</td><td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td><td>Die permutierte Block-Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach:
• Geschlecht (männlich vs. weiblich)
• Raucherstatus (nie vs. ehemalig/aktuell)
• ECOG PS (0 vs. 1)
• Art der Chemotherapie (Cispaltin vs. Carboplatin)</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)
Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</td><td>Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Nach Einwilligungserklärung erfolgte die Zuteilung einer individuellen Patientennummer und anschließend die Zuteilung per IxRS. Die Anzahl der Zyklen während der Induktionsphase wurde durch den Prüfarzt vor Randomisierung festgelegt und dokumentiert.</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Randomisierung, Durchführung
Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</td><td>Durch das jeweilige Studienzentrum mittels IxRS</td></tr>
<tr><td>11</td><td>Verblindung</td><td></td></tr>
<tr><td>11a</td><td>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die</td><td>a) nicht verblindet, offene Studie
b) nicht verblindet, offene Studie</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) nicht verblindet, offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primären und sekundären Zielkriterien der Effektivität wurden auf Basis der ITT ausgewertet <u>primäre Zielkriterien</u> <u>Prüfarzt-bewertetes PFS</u> PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression festgestellt durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1 oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keinen Progress hatten und am Leben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Die Analyse erfolgt nach Kaplan-Meier Methodik, stratifiziertem log-rank Test und stratifizierter Cox-Regression. Die Stratifikationsfaktoren sind die gleichen der Randomisierung: Geschlecht, Raucherstatus, ECOG PS, und Chemotherapie Typ, wie im IxRS erfasst. <u>OS</u> OS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch am Leben waren, wurde zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. OS wurde mit derselben Methodik analysiert wie zur PFS-Analyse beschrieben. <u>sekundäre Zielkriterien</u> <u>Prüfarzt-bewertete ORR nach RECIST v1.1</u> ORR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem Objektiven Ansprechen CR oder PR bewertet durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1. Eine Bestätigung war nicht erforderlich. Patienten ohne post-Baseline Bewertung werden als Nicht-Ansprecher gewertet. Clopper-Pearson Methode für das 95 %-KI der Ansprechraten und stratifizierter Cochran-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mantel-Haenszel Test für Unterschiede zwischen den Raten (dieselben Stratifizierungsfaktoren wie bei PFS). <u>Prüfarzt-bewertete DOR nach RECIST v1.1</u> DOR wurde definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen Objektiven Ansprechens (CR oder PR) und einer Krankheitsprogression bewertet durch den Prüfarzt nach RECIST v1.1. oder dem Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten, die noch am Leben waren und zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Wenn nach Erreichen des ersten Ansprechens (CR oder PR) keine Tumorbeurteilung stattfand, wurde die DOR auf den Zeitpunkt des ersten Ansprechens zensiert. Die Analyse erfolgt nach Kaplan-Meier Methodik sowie stratifiziertem und nicht stratifiziertem log-rank Test (Vergleich für deskriptive Zwecke, da DOR auf einer nicht randomisierten Teilpopulation basiert und daher kein formales Hypothesentesten gemacht wird). <u>OS-Raten bei 1 und 2 Jahren</u> Die OS Raten bei 1 und 2 Jahren sind definiert als die Wahrscheinlichkeit das Patienten nach 1 und 2 Jahren nach Randomisierung am Leben sind. Die Auswertung erfolgt nach Kaplan-Meier Methodik. <u>Patientenberichtete Endpunkte</u> Die Bewertungen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 wurden gemäß der 3. Ausgabe des EORTC-Bewertungshandbuches vorgenommen (Fayers et al. 2001). QLQ-C30 und QLQ-LC13 bestehen sowohl aus Multi-Item-Skalen als auch Einzel-Item-Skalen, einschließlich Funktionsskalen, Symptomskalen sowie einer Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Ein hoher Wert in einer Funktionsskala steht für ein hohes/gesundes Funktionslevel, ein hoher Wert beim allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualität repräsentiert eine hohe Lebensqualität und ein hoher Wert für ein Symptom bedeutet einen hohen Grad der Symptomatik / Probleme. Die Punktwerte der SILC-Symptomskalen (Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen) wurden aus dem Durchschnitt der einzelnen Itemkomponenten gebildet (Bereich 0 - 4). Ein Anstieg des Punktwertes bedeutet eine Verschlechterung der Symptomatik. Bezüglich Husten und Dyspnoe wurde eine Veränderung des Symptomscores von 0,3 Punkten als klinisch signifikant betrachtet, bezüglich Brustschmerz hingegen bei einer Änderung um 0,5 Punkte. TTD bezüglich EORTC wurde definiert als die Zeit zwischen Baseline und der ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC Symptom Scores Husten, Luftnot, Brustschmerz und Arm/Schulterschmerz. Patienten ohne Verschlechterung bis zur Analyse werden zum Zeitpunkt der letzten Messung ohne Verschlechterung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zensiert. Wenn der Baseline-Wert fehlt oder es keinen post-Baseline-Wert gibt, wird zum Zeitpunkt der Randomisierung plus einen Tag zensiert. Es findet keine Imputation fehlender Werte statt. Eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung in Lungenkrebssymptomen ist definiert als eine Steigerung um ≥ 10 Punkte in einer Symptomskala im Vergleich zu Baseline, die über mindestens zwei aufeinanderfolgende Bewertungen anhielt oder auf die innerhalb von drei Wochen der Tod folgte. Die Analysen werden mit derselben Methodik wie zur PFS-Analyse beschrieben erfolgen. Veränderung zu Baseline bezüglich SILC wurde deskriptiv mittels Mittelwert, SD, Median und Range nach Behandlungsarm für alle Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Wert post-Baseline analysiert. Ausgewertet zu allen on-Treatment Messungen, zum Zeitpunkt der Progression, der letzten Dosis vor Behandlungsabbruch und bei den Follow-up Untersuchungen über sechs Monate.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Populationen, in denen für PFS und OS ein Vorteil gezeigt werden konnte, werden Subgruppenanalysen gemacht. Folgende Subgruppenmerkmale werden berücksichtigt: • Demografie (z.B. Alter, Geschlecht, Rasse/Ethnie) • Krankheitscharakteristika zu Baseline (z. B. ECOG PS, Raucherstatus, Art der Chemotherapie) Das unstratifizierte HR aus einem Cox-Modell und die KM-Schätzer für das mediane PFS und OS wurden separat für jede Kategorie der Subgruppen zum Vergleich der Behandlungsarme in einem Forest-Plot dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Atezolizumab + PP-Arm a) 292 b) 291 c) 292 PP-Arm a) 286 b) 274 c) 286
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Atezolizumab + PP-Arm Tod (n=183)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Einwilligung zurückgezogen (n=16) Lost-to-follow-up (n=2) <u>PP-Arm</u> Tod (n=177) Einwilligung zurückgezogen (n=27) Lost-to-follow-up (n=2) Protokollverletzung (n=1) Andere Gründe (n=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung erster Patient: 07.04.2016 Randomisierung letzter Patient: 31.05.2017 <u>1. Datenschnitt 22.05.2018</u> Dieser Datenschnitt erfolgte für die primäre Analyse des PFS und der Interimsanalyse des OS. Zu diesem Zeitpunkt waren 264 Patienten (45,7 %) noch in der Studie: 147 (50,3 %) im APP-Arm und 117 (40,9 %) im PP-Arm. Das mediane Follow-up lag bei 14,8 Monaten und das minimale Follow-up bei 11,7 Monaten. <u>2. Datenschnitt 18.07.2019</u> Dieser Datenschnitt stellt den Zeitpunkt der finalen OS Analyse dar. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 168 Patienten (29,1 %) in der Studie: 91 (31,2 %) im APP-Arm und 77 (26,9 %) im PP-Arm. Das mediane Follow-up lag bei 28,4 Monaten und das minimale Follow-up bei 25,5 Monaten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.

a: nach CONSORT 2010.

PP: Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed; NSCLC: Non Small-Cell Lung Cancer; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; IRF: Independent review facility; PFS: Progression-Free Survivial; ORR: Overall Response Ratio; DCR: Disease Control Rate; DoR: Duration of Response; TTR: Time to Recurrence; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TIR: Time in response; iDMC: Independent Data Monitoring Comittee; HBV: Hepatitis B virus; HIV: Human immunodeficiency virus; UE: Unerwünschte Ereignisse; CT: Computertomographie; MRT: Magntresonanztomographie; OS: Overall Survival; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; TKI: Tyrosine Kinase Inhibitors; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; ZNS: Zentralnervensystem; FFPE: Formaldehyde-fixed paraffin-embedded tissue; ANC: Absolute neutrophil count; INR: International Normalized Ratio; aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time; ULN: Upper Limit of Normal; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CRCL: Kreatinin-Clearance; Ca: Calcium; IHC: Immunohistochemistry; PD-1: Programmed Death-1; CD137: Spezieller Tumornekrosefaktor; CTLA-4: Anti-cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4; NCI CTCAE: National Cancer Institut Common Terminology Criteria for Adverse Events; TNF: Tumornekrosefaktor; NaCl: Natriumchlorid; IV: intravenös; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; IxRS: Interactive Web/Voice Response System; CR: Complete

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Response; PR: Partial Response; TTD: Time to deterioration; SILC: Survey on Income and living conditions; EORTC: European Organization für Research and Treatment of Cancer; SD: Standard deviation		

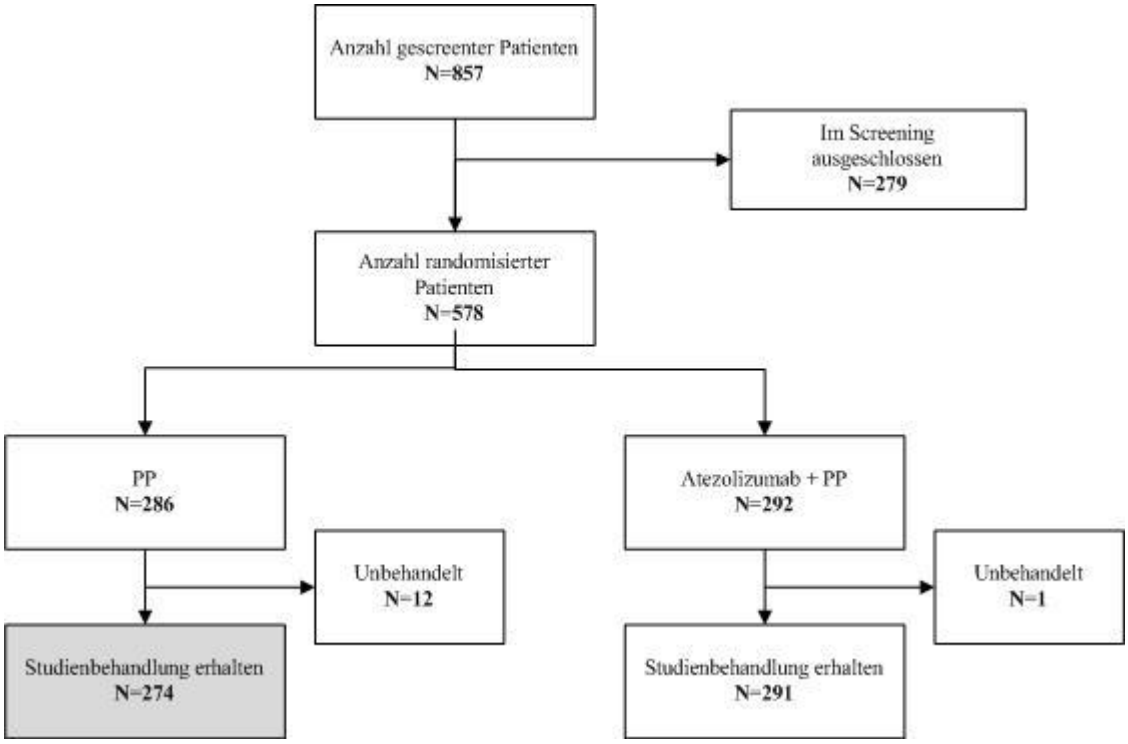


Abbildung 4-27: Patientenfluss der IMpower 132-Studie (Datenschnitt 22. Mai 2018)

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. CSR, CTP, SAP …) 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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARROW (NCT03037385)

Studie: ARROW (NCT03037385)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
PRALSETINIB ARROW (NCT03037385) Clinical Study Report 1 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 26 Februar 2020.	CSR
Protokoll ARROW (NCT03037385) Amendment 13, 08 Juli 2020	CTP
Statistischer Analyse Plan ARROW (NCT03037385) Version 4, 17 Dezember 2020	SAP

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:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle eingeschlossenen Patienten erhielten Pralsetinib.
CSR, CTP

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Pralsetinib.
CSR, CTP

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:

Es gab keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen. Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhielten Pralsetinib.
CSR, CTP

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die ARROW (NCT03037385) ist eine offene Studie.
CSR, CTP

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die ARROW (NCT03037385) ist eine offene Studie.
CSR, CTP

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Endpunkte waren im Studienprotokoll prä-spezifiziert.
CSR, CTP, SAP

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Vergleich IMpower 132 (GO29438)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll GO29438 Amendment 7, 11. Februar 2020	CTP-IM
Propensity Score Matching analysis of pralsetinib (ARROW) vs. pemetrexed plus cisplatin/carboplatin (IMpower132) in previously untreated NSCLC patients, 09. November 2021	PSM

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:

Der Vergleich zur IMpower 132 war nicht randomisiert.
PSM

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:

Es handelt sich um separate Studien für den Vergleich.
CTP, CTP-IM

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:

Im Rahmen des Propensity Score Modells wurde auf prognostische Faktoren adjustiert.
PSM

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studien ARROW (NCT03037385) und IMpower 132 sind unverblindet.
CTP, CTP-IM

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studien ARROW (NCT03037385) und IMpower 132 sind unverblindet.
CTP, CTP-IM

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
PSM

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
PSM

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:

Die ARROW-Studie ist nicht verblindet. Lediglich die radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR).
Die IMpower 132-Studie ist nicht verblindet.

CSR, CTP, SAP, CTP-IM

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pralsetinib erhalten haben und zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung hatten. Der Datenschnitt für diese Patienten erfolgte zum CCOD. Die (durch den zeitlichen Abstand von ECOD und CCOD definierte) Mindestbeobachtungsdauer ermöglicht es, für jeden Patienten ein bestätigtes Ansprechen zu dokumentieren.

Für den Vergleich von Pralsetinib gegenüber einer Behandlung mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde, basierend auf der Propensity Score-Methode, eine gewichtete Kohorte der IMpower 132 verwendet.

CSR, PSM

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP, CTP-IM

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP, CTP-IM

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:

Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1.

CSR, CTP, SAP

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Tumoransprechens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der Effektivitätspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pralsetinib erhalten haben und zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung hatten. Der Datenschnitt für diese Patienten erfolgte zum CCOD. Die (durch den zeitlichen Abstand von ECOD und CCOD definierte) Mindestbeobachtungsdauer ermöglicht es, für jeden Patienten ein bestätigtes Ansprechen zu dokumentieren.

CSR

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

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:

Alle radiologischen Wirksamkeitsendpunkte der ARROW-Studie basieren auf der Bewertung eines verblindeten unabhängigen zentralen Reviews (blinded independent central review, BICR) unter Anwendung der RECIST Kriterien Version 1.1.

Die Beurteilung der Krankheitsprogression in der Studie IMpower 132 erfolgte durch den Prüfarzt, da für den aktuellsten Datenschnitt das durch BICR beurteilte PFS nicht zur Verfügung steht.

CSR, CTP, SAP, PUB

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in Effektivitätspopulation durchgeführt. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Pralsetinib erhalten haben und zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung hatten. Der Datenschnitt für diese Patienten erfolgte zum CCOD. Die (durch den zeitlichen Abstand von ECOD und CCOD definierte) Mindestbeobachtungsdauer ermöglicht es, für jeden Patienten ein bestätigtes Ansprechen zu dokumentieren.

Für den Vergleich von Pralsetinib gegenüber einer Behandlung mit Pemetrexed plus Cisplatin/Carboplatin zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde, basierend auf der Propensity Score-Methode, eine gewichtete Kohorte der IMpower 132 verwendet.

CSR, PSM

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.
CSR, CTP, SAP, CTP-IM

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP, CTP-IM

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die ARROW (NCT03037385) ist eine offene Studie. Der Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.
CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der PRO-Population durchgeführt. Diese umfasste die Patienten der Verträglichkeitspopulation, die unter Amendment 4.1 oder höher eingeschlossen wurden und somit ihr Einverständnis zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte gegeben haben.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.
CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die ARROW (NCT03037385) ist eine offene Studie. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde vom Patienten berichtet.
CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 wurde adäquat nach dem ITT-Prinzip in der PRO-Population durchgeführt. Diese umfasste die Patienten der Verträglichkeitspopulation, die unter Amendment 4.1 oder höher eingeschlossen wurden und somit ihr Einverständnis zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte gegeben haben.
CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.
CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die ARROW (NCT03037385) ist eine offene Studie.
CSR

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Verträglichkeitspopulation. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Pralsetinib Dosis erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt.

CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

CSR, CTP, SAP

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

CSR, CTP, SAP

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 - A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 – B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 – B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.