

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	25
Abkürzungsverzeichnis.....	43
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	48
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	49
4.2 Methodik	68
4.2.1 Fragestellung	68
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	73
4.2.3 Informationsbeschaffung	82
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	82
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	82
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	84
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	86
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	87
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	87
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	90
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	90
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	91
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	104
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	106
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	106
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	107
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	111
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	111
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	113
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	114
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	115
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	117
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	119
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	120
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	125
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	127

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	127
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	127
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	127
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	127
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	128
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	130
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	130
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	130
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	130
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	133
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	133
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	134
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	135
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	137
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	138
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	139
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	140
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	140
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studieneben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	157
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ...	157
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	159
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	162
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	166

4.3.2.3.3.4	Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	180
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitszustand und Funktionalität – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	211
4.3.2.3.3.6	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	234
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	245
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	245
4.3.2.4	Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	246
4.3.2.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	246
4.3.2.4.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	246
4.3.2.4.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	247
4.3.2.4.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	249
4.3.2.4.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	250
4.3.2.4.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
4.3.2.4.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	252
4.3.2.4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	252
4.3.2.4.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	276
4.3.2.4.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	277
4.3.2.4.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	279
4.3.2.4.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (nicht- adjustierte indirekte Vergleiche)	289
4.3.2.4.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	298
4.3.2.4.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (nicht- adjustierte indirekte Vergleiche)	305
4.3.2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht- adjustierte indirekte Vergleiche)	305
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	306
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	306
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	307
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	319
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	319
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	319
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	320

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	320
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	320
4.6 Referenzliste	322
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	332
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	339
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	344
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	347
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	361
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	391
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zu Startdosis nach Körpergewicht, Begleitmedikation, nachfolgenden Antitumor-Therapien, Behandlung und Studienverteilung sowie Dosismodifikation	407
Anhang 4-H : Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 .	428
Anhang 4-I : Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	429
Anhang 4-I1: Zusammenfassende Statistik zur Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	429
Anhang 4-I2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	485
Anhang 4-I3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C3 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	493
Anhang 4-I4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	509
Anhang 4-I5: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	525
Anhang 4-I6: Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).	533
Anhang 4-J : Ergänzende Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	550
Anhang 4-J1: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	550
Anhang 4-J2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	558
Anhang 4-J3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	566

Anhang 4-J4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	582
Anhang 4-J5: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung basierend auf der MID von 15 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analysen) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	598
Anhang 4-K : Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	606
Anhang 4-K1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	606
Anhang 4-K2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	648
Anhang 4-K3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	654
Anhang 4-K4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	666
Anhang 4-K5: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen. des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	678
Anhang 4-K6: Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	684
Anhang 4-L : Ergänzende Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	697
Anhang 4-L1: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	697
Anhang 4-L2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	703
Anhang 4-L3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C3 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	709
Anhang 4-L4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion anhand des EORTC QLQ-C3 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	721

Anhang 4-L5: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung basierend auf der MID von 15 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analysen) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	733
Anhang 4-L6: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 15 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen. des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analysen) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	739
Anhang 4-M : Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	745
Anhang 4-N : Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 2L A zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021.....	751
Anhang 4-O : Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 2L B zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021.....	752
Anhang 4-P : Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 2L C zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021.....	753
Anhang 4-Q : Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 3L+ A zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021.....	754

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	50
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib in der Erstlinie.....	54
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche in Erstlinie	55
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021).....	58
Tabelle 4-5: Übersicht Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien beim fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC	69
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	74
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib in der Erstlinie.....	78
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche in Erstlinie	79
Tabelle 4-9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001.....	93
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	126
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	126
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	128
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	128
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	129
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	131
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	132
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-38: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Teilpopulation NSCLC 1L – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	151

Tabelle 4-42: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	155
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	157
Tabelle 4-45: Operationalisierung Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	159
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	159
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	160
Tabelle 4-48: Operationalisierung progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	162
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	163
Tabelle 4-50: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	163
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	166
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Tumoransprechens in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LIBRETTO-001	168
Tabelle 4-53: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	169
Tabelle 4-54: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	170
Tabelle 4-55: Ergebnisse für objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSLCL 1L	171
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSLCL 1L	172
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSLCL 1L	174
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSLCL 1L	178

Tabelle 4-59: Operationalisierung der Symptomatik – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	180
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Symptomatik in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	182
Tabelle 4-61: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	182
Tabelle 4-62: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	183
Tabelle 4-63: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Symptomatik in Anhang 4-I und Anhang 4-K	185
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	187
Tabelle 4-65 Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	190
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	193
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	196
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	199
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	202
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen	

anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set.....	205
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	208
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Gesundheitszustands und der Funktionalität – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	211
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Funktion/den globalen Gesundheitsstatus in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	213
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	215
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	219
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	222
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	225
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	228
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	231
Tabelle 4-80: Operationalisierung der Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	234

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	235
Tabelle 4-82: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L.....	236
Tabelle 4-83: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Sicherheit in Anhang 4-M	237
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach MedDRA SOC und einer Inzidenz $\geq 20\%$ nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L.....	237
Tabelle 4-85: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L	239
Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L	240
Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L	241
Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L.....	243
Tabelle 4-89: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-90: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)).....	246
Tabelle 4-91: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	247
Tabelle 4-92: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	249
Tabelle 4-93: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	250
Tabelle 4-94: Studienpool – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	251
Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	253
Tabelle 4-96: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	259

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Teilpopulation – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	261
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation aus Gautschi <i>et al.</i> 2017 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	265
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulation aus Lee <i>et al.</i> 2020 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	266
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulation aus Shen <i>et al.</i> 2020 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	268
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulation aus Bhandari <i>et al.</i> 2021 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	270
Tabelle 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	276
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich.....	278
Tabelle 4-104: Operationalisierung von Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	279
Tabelle 4-105: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	281
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Erstlinien-Patienten aus der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020 zur Wichtung nach der Momentenmethode – weitere Untersuchungen	283
Tabelle 4-107: Vergleich des Gesamtüberlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode*) – Shen <i>et al.</i> 2020.....	284
Tabelle 4-108: Vergleich des Gesamtüberlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen <i>et al.</i> 2020	286
Tabelle 4-109: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	289
Tabelle 4-110: Gegenüberstellung des berichteten progressionsfreien Überlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	291
Tabelle 4-111: Vergleich des progressionsfreien Überlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode*) – Shen <i>et al.</i> 2020	293
Tabelle 4-112: Vergleich des progressionsfreien Überlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen <i>et al.</i> 2020	295

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	298
Tabelle 4-114: Vergleich des Tumoransprechens (Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Gautschi <i>et al.</i> 2017.....	301
Tabelle 4-115: Vergleich des Tumoransprechens (Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Lee <i>et al.</i> 2020.....	302
Tabelle 4-116: Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Shen <i>et al.</i> 2020.....	303
Tabelle 4-117: Vergleich des Tumoransprechens (Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Bhandari <i>et al.</i> 2021	304
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021).....	309
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	319
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001	361
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lee <i>et al.</i> 2020	376
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gautschi <i>et al.</i> 2017.....	380
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shen <i>et al.</i> 2020	383
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bhandari <i>et al.</i> 2021	386
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001	392
Tabelle 4-126 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	407
Tabelle 4-127 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	407
Tabelle 4-128 (Anhang): Nachfolgenden Antitumor-Therapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	425
Tabelle 4-129 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	426
Tabelle 4-130 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	427

Tabelle 4-131 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	428
Tabelle 4-132 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	429
Tabelle 4-133 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	436
Tabelle 4-134 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	443
Tabelle 4-135 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	450
Tabelle 4-136 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	457
Tabelle 4-137 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	464
Tabelle 4-138 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	471
Tabelle 4-139 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	478
Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	485
Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	486

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	487
Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	488
Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	489
Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	490
Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	491
Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	492
Tabelle 4-148 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	525
Tabelle 4-149 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	526
Tabelle 4-150 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	527

Tabelle 4-151 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	528
Tabelle 4-152 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	529
Tabelle 4-153 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	530
Tabelle 4-154 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	531
Tabelle 4-155 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	532
Tabelle 4-156 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	533
Tabelle 4-157 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	536
Tabelle 4-158 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	538
Tabelle 4-159 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	540
Tabelle 4-160 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	542

Tabelle 4-161 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	544
Tabelle 4-162 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	546
Tabelle 4-163 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	548
Tabelle 4-164 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	550
Tabelle 4-165 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	551
Tabelle 4-166 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	552
Tabelle 4-167 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	553
Tabelle 4-168 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	554
Tabelle 4-169 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	555
Tabelle 4-170 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	556
Tabelle 4-171 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	557
Tabelle 4-172 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	558
Tabelle 4-173 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	559
Tabelle 4-174 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	560
Tabelle 4-175 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	561
Tabelle 4-176 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	562
Tabelle 4-177 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	563
Tabelle 4-178 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	
	564
Tabelle 4-179 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	565
Tabelle 4-180 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	606
Tabelle 4-181 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	613
Tabelle 4-182: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	620
Tabelle 4-183 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	627
Tabelle 4-184 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	634
Tabelle 4-185 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	641
Tabelle 4-186 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	648
Tabelle 4-187 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	649
Tabelle 4-188 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	650
Tabelle 4-189 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	651
Tabelle 4-190 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	652
Tabelle 4-191 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	653
Tabelle 4-192 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	678
Tabelle 4-193 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	679
Tabelle 4-194 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	680
Tabelle 4-195 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	681
Tabelle 4-196 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	682
Tabelle 4-197 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	683
Tabelle 4-198 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	684
Tabelle 4-199 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	687
Tabelle 4-200 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	689
Tabelle 4-201 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	691
Tabelle 4-202 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	693
Tabelle 4-203 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	695
Tabelle 4-204 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	697
Tabelle 4-205 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	698
Tabelle 4-206 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	699
Tabelle 4-207 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	700
Tabelle 4-208 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	701
Tabelle 4-209 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	702
Tabelle 4-210 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	703
Tabelle 4-211 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	704
Tabelle 4-212 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	705
Tabelle 4-213 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	706
Tabelle 4-214 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	707
Tabelle 4-215 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	708
Tabelle 4-216 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	739
Tabelle 4-217 (Anhang):: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus	

weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	740
Tabelle 4-218 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	741
Tabelle 4-219 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	742
Tabelle 4-220 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	743
Tabelle 4-221 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	744
Tabelle 4-222 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L	745
Tabelle 4-223 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L	746
Tabelle 4-224 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L	749

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	161
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	165
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	173
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	176
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	177
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	179
Abbildung 4-9: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set* – NSCLC 1L	188
Abbildung 4-10: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	189
Abbildung 4-11: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set* – NSCLC 1L	191
Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	192

Abbildung 4-13: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set* – NSCLC 1L	194
Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	195
Abbildung 4-15: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	197
Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	198
Abbildung 4-17: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	200
Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	201
Abbildung 4-19: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	203
Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	204
Abbildung 4-21: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	206
Abbildung 4-22: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	207
Abbildung 4-23: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	209

Abbildung 4-24: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	210
Abbildung 4-25: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	217
Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für den globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	218
Abbildung 4-27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	220
Abbildung 4-28: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	221
Abbildung 4-29: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	223
Abbildung 4-30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	224
Abbildung 4-31: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	226
Abbildung 4-32: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	227
Abbildung 4-33: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	229
Abbildung 4-34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	230

Abbildung 4-35: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	232
Abbildung 4-36: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	233
Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	248
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurven für das mediane Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode) – Shen <i>et al.</i> 2020	285
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurven für das mediane Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen <i>et al.</i> 2020	287
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurven für das mediane progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode) – Shen <i>et al.</i> 2020	294
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven für das mediane progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen <i>et al.</i> 2020	296
Abbildung 4-42 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)	375
Abbildung 4-43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*.....	493
Abbildung 4-44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	494
Abbildung 4-45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	495

Abbildung 4-46 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	496
Abbildung 4-47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	497
Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	498
Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	499
Abbildung 4-50 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	500
Abbildung 4-51 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	501
Abbildung 4-52 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	502
Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	503
Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	504

Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	505
Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	506
Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	507
Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	508
Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	509
Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	510
Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	511
Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	512
Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	513
Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten)	

gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	514
Abbildung 4-65 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	515
Abbildung 4-66 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	516
Abbildung 4-67 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	517
Abbildung 4-68 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	518
Abbildung 4-69 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	519
Abbildung 4-70 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	520
Abbildung 4-71 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	521
Abbildung 4-72 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	522
Abbildung 4-73 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	523
Abbildung 4-74 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand	

des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	524
Abbildung 4-75 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	566
Abbildung 4-76 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	567
Abbildung 4-77 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	568
Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	569
Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	570
Abbildung 4-80 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	571
Abbildung 4-81 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	572
Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	573
Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen	

anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	574
Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	575
Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	576
Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	577
Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	578
Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	579
Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	580
Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	581
Abbildung 4-91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	582
Abbildung 4-92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	583
Abbildung 4-93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	584
Abbildung 4-94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	585
Abbildung 4-95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	586
Abbildung 4-96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	587
Abbildung 4-97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	588
Abbildung 4-98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	589
Abbildung 4-99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	590
Abbildung 4-100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	591
Abbildung 4-101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	592
Abbildung 4-102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen	

anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	593
Abbildung 4-103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	594
Abbildung 4-104 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	595
Abbildung 4-105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	596
Abbildung 4-106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	597
Abbildung 4-107 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	598
Abbildung 4-108 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	599
Abbildung 4-109 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	600
Abbildung 4-110 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	601
Abbildung 4-111 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	602
Abbildung 4-112 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von	

15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	603
Abbildung 4-113 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	604
Abbildung 4-114 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	605
Abbildung 4-115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	654
Abbildung 4-116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	655
Abbildung 4-117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	656
Abbildung 4-118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	657
Abbildung 4-119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	658
Abbildung 4-120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	659
Abbildung 4-121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	660

Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	661
Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	662
Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	663
Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	664
Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	665
Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	666
Abbildung 4-128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	667
Abbildung 4-129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	668
Abbildung 4-130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	669

Abbildung 4-131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	670
Abbildung 4-132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	671
Abbildung 4-133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	672
Abbildung 4-134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	673
Abbildung 4-135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	674
Abbildung 4-136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	675
Abbildung 4-137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	676
Abbildung 4-138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*	677
Abbildung 4-139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	709
Abbildung 4-140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen	

anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	710
Abbildung 4-141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	711
Abbildung 4-142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	712
Abbildung 4-143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	713
Abbildung 4-144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	714
Abbildung 4-145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	715
Abbildung 4-146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	716
Abbildung 4-147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	717
Abbildung 4-148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	718
Abbildung 4-149 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen	

anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	719
Abbildung 4-150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	720
Abbildung 4-151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	721
Abbildung 4-152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	722
Abbildung 4-153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	723
Abbildung 4-154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	724
Abbildung 4-155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	725
Abbildung 4-156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	726
Abbildung 4-157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	727
Abbildung 4-158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	728
Abbildung 4-159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	729
Abbildung 4-160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	730
Abbildung 4-161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	731
Abbildung 4-162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	732
Abbildung 4-163 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L	733
Abbildung 4-164 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	734
Abbildung 4-165 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	735
Abbildung 4-166 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	736
Abbildung 4-167 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L.....	737
Abbildung 4-168 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von	

15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L..... 738

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinie
1L+	Erst- und Folgelinien
2L	Zweitlinie
2L+	Zweit- und Folgelinien
3L	Drittlinie
3L+	Dritt- und Folgelinien
A	Ausschlusskriterium
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
BID	Zweimal täglich (<i>Bis In Die</i>)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CAP	College of American Pathologists
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
cfDNA	circulating free tumor DNA
CGDB	Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPP	Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

Abkürzung	Bedeutung
CYP	Cytochrom P450 und Isoformen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosis limitierende Toxizität (Dose Limiting Toxicity)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOT	Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHD	Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™)
HR	Hazard Ratio
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
ICR	Independent Review Committee
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IPRC	Independent Pathology Review Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISO	International Organization for Standardization
ITT	Intention to treat
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
l	Liter
LPS	Lansky Performance Status
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MID	Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference)
min	Minimum
MKI	Multikinase-Inhibitor
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Teilpopulation
N'	Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
N ^{ZNS}	Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bzw. Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
QD	Einmal täglich (<i>Quaque Die</i>)
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RR	Relatives Risiko
SAG	Gruppe der wissenschaftlicher Berater (Scientific Advisory Group)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD*	SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SRC	Safety Review Committee
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
Tx	Behandlung (Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Begrenzung des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im folgenden Anwendungsgebiet:

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit

- **fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.**

Für die erneute Nutzenbewertung von Selpercatinib wurden Teilpopulationen in Analogie zu denjenigen aus dem Beschluss zum vorherigen Dossier sowie denjenigen aus dem Beratungsgespräch bezüglich der Indikationserweiterung im Rahmen der Type 2 Variation bestimmt, und es wurden die entsprechenden ZVT definiert.

Gegenstand der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selpercatinib anlässlich der Indikationserweiterung ist allerdings nur die durch die Indikationserweiterung neu begründete Teilpopulation. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib erfolgt daher im vorliegenden Dossier nur für die Teilpopulation der Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinie, im Folgenden wird diese Teilpopulation als NSCLC 1L bezeichnet). Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Für die im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung bereits bewerteten Teilpopulationen werden ergänzend die Daten des neuesten Datenschnitts der Studie LIBRETTO-001 im Anhang dargestellt.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach Studien für indirekte Vergleiche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library.

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

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und das EU Clinical Trials Register (EU-CTR). Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) erfolgte lediglich eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert worden waren. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung.	A2 Abweichende Intervention.
3	Vergleichstherapie	E3 <u>Teilpopulation NSCLC 1L</u> - Pembrolizumab als Monotherapie oder - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder	A3 Abweichende Vergleichstherapie.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) <i>oder</i> - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie. <u>Teilpopulation: NSCLC 2L A</u> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).	

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	<u>Teilpopulation: NSCLC 2L B</u> - Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder - Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder - Nivolumab oder - Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1%)) oder - Atezolizumab oder - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) oder - Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab. <u>Teilpopulation: NSCLC 2L C:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin. <u>Teilpopulation: NSCLC 3L+ A:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.	

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit.	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte Studien.	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A6 Nicht zutreffend.
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score			

Für die Teilpopulation NSCLC 1L liegen keine abgeschlossenen RCT zu Selpercatinib vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC läuft derzeit die RCT LIBRETTO-431, in welcher Selpercatinib mit einer Platin-basierten Chemotherapie + Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab verglichen wird. Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Studienergebnisse vor.

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

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung.	A2 Abweichende Intervention.
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkungen.	A3 Keine Einschränkungen.
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	E5 Interventionsstudien	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A6 Nicht zutreffend.
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection			

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet zum aktuellen Zeitpunkt keine abgeschlossene RCT zu Selpercatinib vorliegt, wurde für die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation NSCLC 1L die Möglichkeit indirekter Vergleiche eruiert. Es wurde dafür eine Suche nach Studien mit den ZVT durchgeführt. Um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten, erfolgte keine weitere Einschränkung auf die Therapielinie als Einschlusskriterium für die Patientenpopulation. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-3 aufgeführt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche in Erstlinie

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Behandlung	E2 Pembrolizumab als Monotherapie <i>oder</i> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i>	A2 Abweichende Behandlung.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) <i>oder</i> Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie	
3	Endpunkte	E3 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit.	A3 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
4	Studiendesign	E4 Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	A4 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
5	Studiendauer	E5 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A5 Nicht zutreffend.
6	Publikationstyp	E6 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen.	A6 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen.
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled); RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in diesem Dossier dargestellte Evidenz zu Selpercatinib basiert auf der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 (LOXO-RET-17001: A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation; J2G-OX-JZJA; NCT03157128; EUCTR 2017-000800-59). Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie.

Es wurden zudem über eine systematische Literaturrecherche 10 Studien (retrospektive Analysen) identifiziert, in denen Patienten mit NSCLC und RET-Fusion mit einer der ZVT behandelt wurden. Vier dieser Studien eignen sich für indirekte Vergleiche der ZVT mit Selpercatinib. Bei den Ergebnissen dieser nicht-adjustierten indirekten Vergleiche handelt es sich um eine weitere Komponente der besten verfügbaren Evidenz für die bewertungsrelevante Teilpopulation des vorliegenden Dossiers.

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

Die Studie LIBRETTO-001 wurde auf Basis des aktuellen Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des Statistischen Analyseplans (SAP) und des Studienberichts (Complete Study Report, CSR) beschrieben.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entspricht die Studie LIBRETTO-001 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Die Studie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist bei der Studie LIBRETTO-001 auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Teilpopulation NSCLC 1L mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und anderen europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) an der Studie LIBRETTO-001 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 werden auch Ergebnisse indirekter Vergleiche präsentiert. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Intervention herangezogen werden und somit angenommen wird, die Patienten der einzelnen Studien hätten sich in der gleichen Studie befunden.

Trotz dieser Limitationen stellen die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 und die Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib bei Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L dar. In der Gesamtschau der Ergebnisse kann für die Teilpopulation NSCLC 1L ein Zusatznutzen abgeleitet werden, der aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf einem Anhaltspunkt basiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten des Efficacy Analysis Sets der Studie LIBRETTO-001 sind Frauen, mehr als zwei Drittel der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 62 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als ein Drittel der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 und knapp 60% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2. Etwa 70% der Patienten haben nie geraucht.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten lautete die primäre Diagnose Adenokarzinom, die Diagnose wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erst im Stadium IV gestellt. Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 2,5 Monaten. Bis auf einen Patienten litten alle Patienten an einer metastasierten Erkrankung bei Baseline, etwa ein Viertel der Patienten wies bei Baseline Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) auf.

Alle Patienten wiesen eine RET-Fusion auf, am häufigsten waren Fusionen des RET-Gens mit dem Kinesin Family Member 5B (KIF5B)-Gen.

Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001

Die folgende Tabelle 4-4 fasst die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheit für die Teilpopulation NSCLC 1L zusammen.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate)	NE [95%-KI: 27,93; NE]
12-Monats-Überlebensrate	92,7% [95%-KI: 83,3; 96,9]
24-Monats-Überlebensrate	69,3% [95%-KI: 55,2; 79,7]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	21,95 [95%-KI: 13,83; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens	70,6% [95%-KI: 57,8; 80,2]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens	41,6% [95%-KI: 26,8; 55,8]

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates (CR+PR)	58 (84,1%) [95%-KI: 73,3; 91,8]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 5)	4 (80,0%) [95%-KI: 28,4; 99,5]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 16)	7 (43,8%) [95%-KI: 19,8; 70,1]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) ^a	20,21 [95%-KI: 12,98; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) – ZNS ^a Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 5)	9,03 [95%-KI: 5,09; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) – ZNS ^a Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 16)	NE [95%-KI: 5,09; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^a	1,81 [95%-KI: 1,71; 1,87]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b	
Fatigue (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	20 (37,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (15,1)
Schmerzen (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (11,3)
Übelkeit und Erbrechen (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (20,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Dyspnoe (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (1,9)
Schlaflosigkeit (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Appetitverlust (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (18,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Verstopfung (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (7,5)
Diarrhö (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	11 (20,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^b	
Globaler Gesundheitsstatus (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	15 (28,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Physische Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (26,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Emotionale Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (7,5)
Rollenfunktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Kognitive Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	12 (22,6)
Soziale Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (30,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	69 (100)
CTCAE-Grad < 3, n (%)	19 (27,5)
CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	50 (72,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26 (37,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (10,1)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	33 (47,8)
Erkrankung der Leber (therapiebedingt), n (%)	40 (58,0)
Überempfindlichkeit, n (%)	5 (7,2)
Hypertonie, n (%)	31 (44,9)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%) ^a	14 (20,3)
1L: Erstlinie; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Lung Cancer); N ^{ZNS} : Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bzw. Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen; PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD*: Stabile Erkrankung (Stable Disease) über mindestens 16 Wochen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; ZNS: zentrales Nervensystem. a: Bezogen auf die Responder. b: MID von 10 Punkten.	

Daten aus der Studie LIBRETTO-001 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET Fusions-positivem NSCLC 1L

Mortalität

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem fortgeschrittenem NSCLC.

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 92,7% [95%-Konfidenzintervall (KI): 83,3; 96,9] und die 24-Monats-Überlebensrate 69,3% [95%-KI: 55,2; 79,7]. Es verstarben bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 20 Patienten (29,0%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. In der Zeit ohne Progress kann sich der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie hinausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 21,95 Monaten [95%-KI: 13,83; nicht schätzbar (not estimable, NE)]. Die 12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 70,6% [95%-KI: 57,8; 80,2], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 41,6% [95%-KI: 26,8; 55,8].

Tumoransprechen

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die objektive Ansprechrates; sie erlaubt auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Zeit bis zum Ansprechen spiegelt das Einsetzen des Therapieeffekts wider, der sich in der vorliegenden Therapiesituation als Reduktion der Tumormasse bzw. Verlangsamung des Tumorwachstums darstellt. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den Erhalt des Therapieeffekts. Auch im klinischen Alltag gilt das Tumoransprechen als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg.

Die **objektive Ansprechrates** (komplettes Ansprechen [Complete Response, CR] + partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 84,1% [95%-KI: 73,3; 91,8].

Die **objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS** lag bei 80,0% [95%-KI: 28,4; 99,5] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und 43,8% [95%-KI: 19,8; 70,1] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Die **mediane Dauer des Ansprechens** lag bei den Respondern bei 20,21 Monaten [95%-KI: 12,98; NE]. Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug bei den Respondern 1,81 Monate [95%-KI: 1,71; 1,87].

Die **mediane Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS** für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen lag bei den Respondern bei 9,03 Monaten [95%-KI: 5,09; NE], sie wurde jedoch für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen nicht erreicht.

Insgesamt zeigte sich für die Patienten in der Erstlinie unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Tumoransprechrates. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend. Darüber hinaus zeigten die Daten ein bedeutendes intrakranielles Ansprechen, insbesondere bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen.

Symptomatik

Als weitere Komponente für die Zielgröße „Morbidity“ stehen die Ergebnisse der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Responderanalyse basierend auf einem kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference, MID) von 10 Punkten herangezogen. Anhaltende Verbesserung der Symptomatik ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im

jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Die Responderschwelle von 10 Punkten entspricht der bislang akzeptierten Responderschwelle bei diesen Instrumenten und wird vom G-BA als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15% (entsprechend 15 Punkten) betrachtet.

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinische relevante Symptomlast gemäß den skalenspezifischen Grenzwerten (EORTC QLQ-C30) für eine klinische Relevanz nach Giesinger *et al.* 2020 (Angaben als Mittelwert und Standardabweichung [Standard Deviation, STD]): Fatigue (40,0 [26,98]), Schmerzen (30,5 [29,00]), Übelkeit und Erbrechen (9,4 [18,64]) sowie Dyspnoe (29,6 [31,12]). Die Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung von Fatigue (37,7%; 20 Patienten), Schmerzen (32,1%; 17 Patienten) und Dyspnoe (32,1%; 17 Patienten), jeweils unter Berücksichtigung der klinischen Relevanzschwellen. Zu Beginn der Behandlung berichtete etwa ein Drittel der Patienten von einer Verschlechterung von Verstopfungen, im Verlauf der Behandlung besserte sich dieser Zustand jedoch. Die Diarrhö blieb über den Verlauf der Behandlung ein zu berücksichtigendes Ereignis.

In der Gesamtschau zeigten die meisten Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib zumindest eine stabile Symptomatik über alle Symptomskalen. Insbesondere die Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe, die zu Baseline eine klinische relevante Beeinträchtigung aufzeigten, verdeutlichen eine patientenrelevante Verbesserung der Symptomatik unter Selpercatinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 werden der Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Auch hier basiert die Ableitung des Zusatznutzens auf Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.

Zu Baseline zeigte sich für die physische Funktion (74,3 [24,75]; Anhang 4-K5) eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den skalenspezifischen Grenzwerten (EORTC QLQ-C30) für eine klinische Relevanz nach Giesinger *et al.* 2020.

Über ein Viertel der Patienten zeigte eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion. Es zeigte sich zudem eine anhaltende Verbesserung für jeweils etwa 30% der Patienten beim globalen Gesundheitsstatus, der emotionalen Funktion, der Rollenfunktion sowie der sozialen Funktion.

In der Gesamtschau zeigen die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine deutliche Verbesserung im globalen Gesundheitsstatus und in mehreren Funktionsskalen.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC ohne vorherige systemische Therapie ist als akzeptabel zu bezeichnen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Teilpopulationen und in den anderen bislang untersuchten Anwendungsgebieten (medulläres Schilddrüsenkarzinom, differenziertes Schilddrüsenkarzinom).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 69 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wider. Es hatten 50 Patienten (72,5%) ein UE von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-) Grad 3 oder höher. Bei 26 Patienten (37,7%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf; die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 7 Patienten (10,1%) jedoch relativ gering. Die drei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) waren

bei 62 Patienten (89,9%) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit den UE nach bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) Mundtrockenheit bei 34 Patienten (49,3%) und Diarrhö bei 28 Patienten (40,6%),

bei 54 Patienten (78,3%) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit den PT Fatigue bei 26 Patienten (37,7%) und Ödem peripher bei 21 Patienten (30,4%) und

bei 53 Patienten (76,8%) Untersuchungen mit den PT Aspartat-Aminotransferase (AST) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT) bei 32 (46,4%) bzw. 29 Patienten (42,0%).

Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, AESI)

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) AST bzw. ALT erhöht trat bei fast der Hälfte der Patienten auf (47,8%; 33 Patienten), bei den meisten Patienten (30,4%, 21 Patienten) waren die Beschwerden mild oder moderat, bei 12 Patienten (17,4%) waren sie schwer. Bei nur je einem Patienten (1,4%) war das AESI schwerwiegend oder es kam zu einem Behandlungsabbruch aufgrund des AESI.

Bei ALT und AST handelt es sich um Laborparameter; die erhöhten Serumspiegel dieser Enzyme sind als solche von den Patienten zunächst nicht wahrnehmbar. Ansteigende Serumspiegel werden aber als Hinweise auf eine mögliche Schädigung der Leber interpretiert. Die Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 zeigte, dass der Anstieg der ALT- bzw. AST-Spiegel zu einem ähnlichen Zeitpunkt, in einer frühen Phase der Behandlung mit Selpercatinib, einsetzte (mediane Zeit bis zum ersten Anstieg etwa 4,1 Wochen). Basierend auf dieser Beobachtung wurden die Spiegel in der frühen Phase der Behandlung häufiger überprüft, und es wurde eine wirksame Strategie der Dosismodifikation implementiert. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel.

Erkrankung der Leber (therapiebedingt, AESI)

Über die Hälfte der Patienten hatte eine therapiebedingte Erkrankung der Leber (58,0%; 40 Patienten), diese war bei den meisten Patienten (37,7%, 26 Patienten) von milder oder moderater Ausprägung. Bei 14 Patienten (20,3%) war die Ausprägung schwer, nur je 1 Patient (1,4%) hatte ein schwerwiegende Ereignis oder brach die Behandlung aufgrund dieses AESI ab. Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen-Spiegel waren Strategien zur Dosismodifikation effektiv bei der Behandlung einer therapiebedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit im Rahmen der Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich lediglich bei 5 Patienten (7,1%). Die Ausprägung der Reaktion war mild oder moderat bei 2 Patienten (2,9%) und schwer bei 3 Patienten (4,3%). Bei 2 Patienten (2,9%) war das AESI schwerwiegend, und bei 1 Patient (1,4%) kam es zu einem Behandlungsabbruch aufgrund des AESI.

Im Rahmen der Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 wurde festgestellt, dass das AESI „mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehende Arzneimittelüberempfindlichkeit“ zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftrat (im Median nach 1,7 Wochen, NSCLC Safety Population). Patienten mit diesem AESI zeigten eine Gruppe von Symptomen, zu denen Fieber, Ausschlag, Arthralgien oder Myalgien mit einer gleichzeitig auftretenden Erniedrigung der Thrombozytenzahl beziehungsweise einem Anstieg der Transaminasen-Spiegel zählten. Insgesamt brach nur 1 Patient die Behandlung aufgrund einer Überempfindlichkeit vollständig ab. Das AESI war in der Regel durch eine Unterbrechung der Behandlung, die Gabe von Steroiden und eine langsame Dosissteigerung von Selpercatinib bei Wiederaufnahme der Behandlung zu kontrollieren.

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 31 Patienten (44,9%). Die meisten Patienten (24,6%, 17 Patienten) hatten eine milde oder moderate Ausprägung, bei 14 Patienten (20,3%) war sie schwer. Es trat keine schwerwiegende Hypertonie auf, und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund von Hypertonie.

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

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 14 Patienten (20,3%) auf. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten (14,5%, 10 Patienten) war die Verlängerung des QT-Intervalls von milder oder moderater, bei 4 Patienten (5,8%) von schwerer Ausprägung. Behandlungsabbrüche aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls traten nicht auf, ebenso wenig schwerwiegende Ereignisse.

Im klinischen Entwicklungsprogramm konnten keine klinisch relevanten UE, welche in Zusammenhang mit einem verlängerten QT-Intervall stehen können, beobachtet werden (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de Pointes). Allerdings können im Falle einer Verlängerung des QT-Intervalls Dosismodifikationen oder -unterbrechungen erforderlich sein. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten keine dauerhaften Unterbrechungen der Behandlung aufgrund dieses AESI auf.

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind, trotz der längeren medianen Behandlungsdauer und der größeren Zahl behandelter Patienten. Selpercatinib ist durch leicht zu identifizierende UE gekennzeichnet, die in der Regel niedriggradig und gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-001 gut vertragen.

Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für Patienten der Erstlinie deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Selpercatinib einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT beim Gesamtüberleben überlegen ist und bei den Endpunkten PFS und Tumoransprechen signifikante Vorteile bringt.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Das Lungenkarzinom stellt weltweit die Hauptursache für krebisbedingte Todesfälle dar. Sein häufigster histologischer Subtyp ist das NSCLC. Die Prognose von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ist mit 5-Jahres-Überlebensraten im einstelligen Prozentbereich ungünstig.

Ein erheblicher Teil der Patienten mit NSCLC weist Veränderungen in bestimmten Genen auf, die die Onkogenese vorantreiben. In den letzten Jahren wurden immer mehr dieser Treibermutationen identifiziert, und mögliche Zielstrukturen werden im Hinblick auf eine selektive Therapie untersucht. So haben die Erkenntnisse über die RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit akzeptablem Sicherheitsprofil geführt. Selpercatinib war das erste zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Erstlinie war Selpercatinib für bereits systemisch vorbehandelte Patienten zugelassen.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (NSCLC 1L) zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12-Monats-Überlebensrate von 92,7%, auch die 24-Monats-Überlebensrate von 69,3% bewegte sich auf einem hohen Niveau. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichten die Rate des progressionsfreien Überlebens (70,6% zu 12 Monaten und 41,6% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (im Median 21,95 Monate) die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben spiegelten sich in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (84,1%) wider. Mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von ca. 1,81 Monaten trat der Effekt unter Selpercatinib sehr schnell ein und war langanhaltend (mediane Dauer des Ansprechens 20,21 Monate mit einer Rate der Dauer des Ansprechens ≥ 24 Monate von 41,6%, beide Angaben für Responder). Als sehr positiv ist zudem das bedeutende und langanhaltende intrakranielle Ansprechen zu werten. Für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen betrug die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS 80%, mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 9,03 Monaten bei den Respondern.

Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens zu 12 und zu 24 Monaten wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Schmerzen, der Fatigue und der Dyspnoe. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung, insbesondere der physischen Funktion.

Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur relativ wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. Dies ist darin begründet, dass mittels einer Dosisreduktion oder einem vorübergehenden Aussetzen der Einnahme die Behandlung mit Selpercatinib fortgeführt werden kann.

Die indirekten Vergleiche deuten darauf hin, dass Selpercatinib bei Patienten in der Erstlinie hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Tumoransprechen den ZVT (d. h., zytotoxischer Chemotherapie sowie einer Therapie mit einem Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/ Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie) überlegen ist.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt als mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen beim NSCLC und der Schwere der Erkrankung wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Unter Selpercatinib ist eine hohe objektive Ansprechrates, verbunden mit einer sehr hohen 12-Monats-Überlebensrate und einer hohen 24-Monats-Überlebensrate, sowie eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten. Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen verdeutlicht die gute Verträglichkeit von Selpercatinib.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

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

- **fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.**

Für die erneute Nutzenbewertung von Selpercatinib wurden Teilpopulationen in Analogie zu denjenigen aus dem Beschluss zum vorherigen Dossier sowie denjenigen aus dem Beratungsgespräch bezüglich der Indikationserweiterung bestimmt, und es wurden die entsprechenden ZVT definiert. [2; 3]:

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

Tabelle 4-5: Übersicht Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien beim fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC

Teilpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population	Darstellung im Dossier
NSCLC 1L: Ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinie)			
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	- Pembrolizumab als Monotherapie oder - <i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)^d</i>	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Erstlinie behandelt wurden. Diese Patientenpopulation war bisher nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung. Es handelt sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. Die Studie LIBRETTO-001 ist auch für diese Patientenpopulation die pivotale Studie. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier erfolgt für diese Teilpopulation.	Abschnitt 4.3.2.3
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung	- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) 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 (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) oder - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) oder		

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

Teilpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population	Darstellung im Dossier
	- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie ^d		
NSCLC 2L: Eine vorherige systemische Therapie (Zweitlinie)			
<u>NSCLC 2L A:</u> Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC; nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie.	- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Zweitlinie nach vorheriger systemischer Therapie (PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder zytotoxische Chemotherapie) behandelt wurden. Für diese Population wurde bereits am 15. Juni 2021 die Nutzenbewertung des G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 veröffentlicht, mit entsprechender Beschlussfassung am 02. September 2021 [2; 4]. Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selpercatinib anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet [3]. Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere nutzenbewertungsrelevante Evidenz vorliegt als jene, welche bereits im Dossier vom 15. März 2021 dargestellt wurde.	NSCLC 2L A: Anhang 4-N NSCLC 2L B: Anhang 4-O NSCLC 2L C Anhang 4-P
<u>NSCLC 2L B:</u> Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie.	- Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder - Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder - Nivolumab oder - Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1%)) oder - Atezolizumab oder - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)		

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

Teilpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population	Darstellung im Dossier
	oder - Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab		
<u>NSCLC 2L C</u> : Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie .	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.		
NSCLC 3L+: Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Dritt- und weitere Linien)			
NSCLC 3L+ A: Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Drittlinie bzw. in weiteren Linien nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (sequenzielle Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Platin-basierten Chemotherapie in Erst- und Zweitlinie, unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde), behandelt wurden. Für diese Population wurde bereits am 15. Juni 2021 die Nutzenbewertung des G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 veröffentlicht, mit entsprechender Beschlussfassung am 02. September 2021 [2; 4]. Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 08. Dezember 2021 ausführte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selpercatinib anlässlich einer Indikationserweiterung im	Anhang 4-Q

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

Teilpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Beschreibung der Population	Darstellung im Dossier
		Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Bereits bewertete Anwendungsgebiete werden nicht erneut betrachtet [3]. Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere, nutzenbewertungsrelevante Evidenz vorliegt als jene, welche bereits im Dossier vom 15. März 2021 dargestellt wurde.	
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Für die Population NSCLC 1L basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgespräches vom 08. Dezember 2021 [3]. Vom pU ergänzt die vom G-BA bestimmte ZVT um die <i>in kursiv dargestellten</i> Therapieoptionen. b: Für die Populationen NSCLC 2L A – C basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021 [2]. c: Für die Population NSCLC 3L+ A basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021 [2]. d: Die vom G-BA festgelegten ZVT wurden um weitere Therapien ergänzt, die aus Sicht des pU als ZVT in Frage kommen.			

Gegenstand der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selpercatinib ist anlässlich der Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung, die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib erfolgt daher für die in Tabelle 4-5 aufgeführte, noch nicht bewertete Teilpopulation der NSCLC 1L anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert. Des Weiteren werden ergänzend für die übrigen in Tabelle 4-5 aufgeführten, bereits im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung [2] bewerteten Teilpopulationen Analysen basierend auf dem neuesten Datenschnitt der Studie LIBRETTO-001 in den Anhängen Anhang 4-N, Anhang 4-O, Anhang 4-P und Anhang 4-Q dargestellt.

Die Zulassung und die Zulassungserweiterung von Selpercatinib basieren auf der Studie LIBRETTO-001. Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, welche genetische Alterationen im RET-Gen aufweisen. Zu Letzteren gehören beispielsweise chromosomale Fusionen von für die RET-Kinase Domäne kodierenden DNA-Abschnitten mit Genen, die andere Signalmoleküle kodieren. Derartige Fusionen liegen weltweit bei ungefähr 1 – 2% der NSCLC Patienten vor und in Deutschland bei weniger als 1% der NSCLC Patienten [5-9].

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC dar.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Studien mit Selpercatinib

Nachfolgend werden in Tabelle 4-6 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Auswahl RCT

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung.	A2 Abweichende Intervention.
3	Vergleichstherapie	E3 <u>Teilpopulation NSCLC 1L</u> - Pembrolizumab als Monotherapie oder - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) 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 (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)	A3 Abweichende Vergleichstherapie.

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<i>oder</i> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) <i>oder</i> - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie <u>Teilpopulation: NSCLC 2L A</u> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) <u>Teilpopulation: NSCLC 2L B</u> - Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) <i>oder</i> - Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> - Nivolumab <i>oder</i> - Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1%))	

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		oder - Atezolizumab oder - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) oder - Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab <u>Teilpopulation: NSCLC 2L C:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin. <u>Teilpopulation: NSCLC 3L+ A:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.	
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte Studien.	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A6 Nicht zutreffend.
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L+: Dritt- und Folgelinien; A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC beinhaltet.

Intervention

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als ZVT wurden die in Tabelle 4-5 benannten Therapie für die jeweilige Teilpopulation genannten Therapien gewählt. Es wurden nur solche Studien als adäquat gewertet, in denen die jeweiligen Arzneimittel zulassungskonform angewendet wurden [3].

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Zahl der unerwünschten Ereignissen oder Verbesserung der Lebensqualität [10].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Studiendesign

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

Studiendauer

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

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichende Information liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Auswahl weiterer Untersuchungen mit Selpercatinib

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung.	A2 Abweichende Intervention.
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkungen.	A3 Keine Einschränkungen.
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	E5 Interventionsstudien	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A6 Nicht zutreffend.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection			

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl weiterer Untersuchungen waren für Intervention, Endpunkte, Studiendauer und Publikationstyp identisch zu denjenigen zur Auswahl von RCT. Ausnahmen bilden die Kriterien, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie und das Studiendesign betreffen. Bezüglich der Vergleichstherapie wurden keine Einschränkungen vorgenommen, bezüglich des Studiendesigns wurden Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen für die frühe Nutzenbewertung herangezogen. Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen.

Studien mit Vergleichstherapie

Für das betrachtete Anwendungsgebiet liegt zum aktuellen Zeitpunkt keine abgeschlossene RCT zu Selpercatinib vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Daher wurden für die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation NSCLC 1L (Erstlinie) die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs eruiert. Es wurde dafür eine Suche nach Studien mit den ZVT durchgeführt. Um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten, erfolgte keine weitere Einschränkung auf die Therapielinie als Einschlusskriterium für die Patientenpopulation. Die über diese Recherche identifizierten Studien könnten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 in Form eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs gegenübergestellt werden.

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

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche in Erstlinie

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	A1 Abweichende Patientenpopulation.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
2	Behandlung	E2 Pembrolizumab als Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) 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 (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie	A2 Abweichende Behandlung.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
3	Endpunkte	E3 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit.	A3 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
4	Studiendesign	E4 Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	A4 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
5	Studiendauer	E5 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A5 Nicht zutreffend.
6	Publikationstyp	E6 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen.	A6 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen.
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled); RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Patientenpopulation

Es werden nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC umfassen [1].

Intervention

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

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Zahl der unerwünschten Ereignisse oder Verbesserung des Lebensqualität [10].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die

Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Studiendesign

Es wurden Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen für die frühe Nutzenbewertung herangezogen. Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichende Information liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach Studien für indirekte Vergleiche wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Aufgrund der geringen Trefferzahlen wurde bei der Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf die Verwendung von Blöcken für das Anwendungsgebiet und den Studientyp verzichtet. Für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche wurde ein Block für das Anwendungsgebiet verwendet und aufgrund der hohen Trefferzahl zusätzlich durch das Stichwort RET eingegrenzt. Auf eine Einschränkung des datenbankspezifischen Suchalgorithmus hinsichtlich des Studiendesigns wurde verzichtet, da auch nicht-vergleichende Studien sowie retrospektive Analysen in Betracht gezogen wurden.

Die Datenbank MEDLINE® wurde über den erweiterten Teil der Suchoberfläche PubMed der National Library of Medicine ([Advanced Search Results – PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)), die Datenbank EMBASE® über die EMBASE-Suchoberfläche (<https://www.embase.com/>) und die Cochrane Library über den erweiterten Teil der Suchoberfläche der Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>) abgefragt.

Syntax und Suchalgorithmen inklusive der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-E detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für indirekte Vergleiche wurden am 13. April 2022 durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP und das EU-CTR. Für das Clinical Data Suchportal der EMA und das AMIce erfolgte lediglich eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert worden waren. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Pro Register wurden für die Suche nach RCT und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel folgende Suchbegriffe verwendet:

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

Die Suchen erfolgten am 13. April 2022 ohne zeitliche oder sonstige Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Pro Register wurde für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche eine Strategie verwendet, die sowohl das betrachtete Teilanwendungsgebiet (Erstlinien-Behandlung) als auch die in Tabelle 4-5 benannten ZVT abfragt und zusätzlich auf RET einschränkte. Die Suche erfolgte am 13. April 2022 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategie finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche in Clinical Data (Suchportal der EMA) und im AMIce nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, fand am 14. April 2022 statt. Eine Dokumentation der Suchstrategien in diesen Datenbanken wurde nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen zu Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 14. April 2022 statt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Modul 4 A wird die in Abschnitt 4.3.2.3 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-001 für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben des SAP, des CSP und des CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [11-14].

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

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

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

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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Der folgende Abschnitt bezieht sich lediglich auf die Darstellung der Studie LIBRETTO-001. Entsprechende Details zu den in Abschnitt 4.3.2.4.3 beschriebenen nicht-adjustierten indirekten Vergleichen werden in Abschnitt 4.2.5.6 diskutiert.

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

Zur Charakterisierung der untersuchten und maßgeblich bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden folgende demografische und krankheitsspezifische Daten berichtet:

Demografische Daten und Baseline Charakteristika

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Altersgruppen

- Alter in Jahren
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Raucherhistorie

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline***Erkrankungshistorie***

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

Vorthapien

- Vorherige systemische Therapie
- Vorherige Strahlentherapie
- Vorherige krebsbedingte Operation

RET-Status

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

Krankheitscharakteristika zu Baseline

- Messbare Erkrankung
- Tumorlast in Millimeter (mm)

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus/ Funktionalität ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Jegliche SUE				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^c , SOC und PT ^d				•
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrates (gesamt und bezogen auf das ZNS), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS) und die Zeit bis zum Ansprechen. b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline, die Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus. c: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), Erkrankung der Leber (therapiebedingt) Überempfindlichkeit, Hypertonie, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert [15] d: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-M dargestellt.				

Erläuterungen zu den Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz der Endpunkte***Mortalität – Gesamtüberleben***

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

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

Weitere Details zur Auswertung des Gesamtüberlebens finden sich in Tabelle 4-45.

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

Das Gesamtüberleben wird vom G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt anerkannt [10], gemäß der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels zudem belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [16].

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie LIBRETTO-001 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurde der Krankheitsprogress durch ein Independent Review Committee (IRC) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien, Version 1.1) bestimmt [17].

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

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

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

Eine Präferenzstudie bei 89 Patienten mit NSCLC zeigte, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde [18]. Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind [19].

Die EMA und auch die Food and Drug Administration (FDA) bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für die Patienten [20; 21]. Eine vergleichbare Bewertung erfolgte auch im Rahmen der Guideline Revision durch die Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group, SAG) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt *per se* [22].

Zudem deutet eine Analyse von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, Pankreaskarzinom, Lungenkrebs und Kolorektalkarzinom an, dass sich die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens positiv auf die Lebensqualität auswirkt [23].

Des Weiteren zeigte sich in einer auf Studien-Ebene (81 RCT-Studien) durchgeführten Meta-Analyse beim NSCLC eine mögliche schwache bis moderate Korrelation von „frühen“ Endpunkten wie dem progressionsfreien Überleben mit „späten“ Endpunkten wie dem Gesamtüberleben über verschiedene Medikamente und Wirkmechanismen hinweg [24].

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

Morbidität – Tumoransprechen

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

- Bestes Gesamtansprechen

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

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

- Krankheitskontrollrate

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

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

- Objektive Ansprechrates

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

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

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

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

- Dauer des Ansprechens

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

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

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

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

- Zeit bis zum Ansprechen

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

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

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

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrates als Endpunkt erlaubt eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs, auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien. Die Verringerung der Tumorgröße lässt sich hierbei direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen. Die objektive Ansprechrates kann im Studienverlauf zu einem früheren Zeitpunkt und an einer kleineren Stichprobe erhoben und ausgewertet werden als z. B. das Gesamtüberleben. Die klinische Relevanz der objektiven Ansprechrates ergibt sich aus der Kombination von Höhe und Dauer des Ansprechens. Zudem ist das Tumoransprechen Leitindikator über die weitere Vorgehensweise bei der Behandlung des NSCLC [25-27].

Tumoransprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem

Für Tumorpatienten können ZNS-Metastasen die Prognose deutlich verschlechtern, zudem haben ZNS-Metastasen oftmals erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [28]. Häufige Symptome bei ZNS-Befall sind Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit [29]. Neben dieser typischen Symptomatik belasten auch mögliche Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition sowie Angst oder depressive Verstimmung die Lebensqualität der Patienten [30]. Bei Hirnmetastasierung sind zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen zu treffen. Symptomatische Hirnmetastasen sollten entweder lokal (durch Resektion oder lokale

strahlentherapeutische Verfahren) oder durch Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Bei Recursive Partitioning Analysis (RPA) Klasse I/II Patienten mit mehr als drei Hirnmetastasen gilt eine Ganzhirnbestrahlung nach wie vor als Standardtherapie [31]. Die Ganzhirnbestrahlung geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung einher und ist zudem mit hohen Kosten verbunden [27; 32]. Im Falle einer Absiedelung von Metastasen im Rückenmark oder in der Wirbelsäule sind progrediente Rückenschmerzen sowie Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittssyndroms die führende klinischen Symptomatik [33].

Das NSCLC ist durch eine hohe ZNS-Metastasierungstendenz charakterisiert [34]. Ist eine Therapie der Erkrankung mit einem zeitnahen Ansprechen der ZNS-Metastasen verbunden, ermöglicht dies die Verzögerung des Auftretens bzw. der Verschlechterung von Krankheitssymptomen. In diesem Zusammenhang kann möglicherweise eine Ganzhirnbestrahlung vermieden werden. Berücksichtigt man dies und auch die Tatsache, dass Hirnmetastasen die Lebensqualität besonders stark beeinträchtigen und die verbleibende Lebenserwartung erheblich reduzieren, ist das Tumoransprechen bezogen auf das ZNS als besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel zu sehen [35].

Morbidität – Symptomatik

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC weisen generell eine hohe Symptomlast auf [29]. Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität (Funktionalität) durch den Patienten [36; 37]. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig bei NSCLC Patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert [36; 38-40]. In der Studie LIBRETTO-001 wird die Version 3.0 des Fragebogens benutzt.

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

Die Symptomatik wird anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier Analyse)
- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse)

- Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte) in den Scores der jeweiligen Symptomskalen.
- Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse).

Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (MID) [41; 42]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt [43; 44]. Als ergänzende Analyse wird eine Veränderung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline dargestellt.

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

Im Hinblick auf Endpunkte zur Symptomatik sah der G-BA in dem für das vorherige Nutzenbewertungsverfahren durchgeführten Beratungsgespräch von 12. September 2019 in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Atemnot, Schmerz, (Blut)-Husten, Fatigue und Kachexie als patientenrelevant an [45].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – globaler Gesundheitsstatus/Funktionalität

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC können die Funktionalität und Lebensqualität stark eingeschränkt sein [29]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für allgemeine Details zum EORTC QLQ-C30 und zur Validierung siehe den vorherigen Abschnitt.

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

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

- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse)
- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse)
- Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten (MID für die ergänzende Analyse: 15 Punkte) in den Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen.
- Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse).

Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (MID) [41; 42]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt [43; 44]. Als ergänzende Analyse wird eine Veränderung von ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline dargestellt.

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-72.

Die mittels eines Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhobenen Ergebnisse erachtete der G-BA in dem für das vorherige Nutzenbewertungsverfahren durchgeführten Beratungsgespräch von 12. September 2019 als patientenrelevant [45].

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt. Zudem forderte der G-BA die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch für das vorherige Nutzenbewertungsverfahren, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [45].

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei einem Patienten, der ein Prüfpräparat verabreicht bekommt. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliche(s) ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf)Präparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen (Prüf)Präparats besteht [11; 12].

Alle UE, die vor der ersten Dosis des Prüfpräparats auftreten, werden als Erkrankungshistorie gewertet, es sei denn, das UE entsteht oder verschlechtert sich aufgrund der Prozeduren im Rahmen der Studie [11].

Unerwünschte Ereignisse werden anhand der MedDRA (Version 21.0) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst.

Der Schweregrad eines jeden UE wird vom Prüfarzt gemäß den CTCAE in der Version 4.03 (wenn zutreffend) bestimmt [11].

Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis

Ein UE wird als unter Behandlung auftretend gewertet (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats erstmalig auftritt oder sich verschlechtert [12].

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

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

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

Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

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

Individuelle unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff

Zusätzlich zu den Gesamtraten der UE und SUE erfolgt in Anhang 4-M eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) basierend auf folgenden Schwellenwerten (gemäß VerfO [10]):

- UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten.
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten.
- Zusätzlich solche UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende AESI wurden basierend auf theoretischen Überlegung zur RET-Biologie, zur präklinischen Toxizität und zu den Sicherheitsdaten der Studie LIBRETTO-001 analysiert [15]:

- Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)
- Erkrankung der Leber (therapiebedingt)
- Überempfindlichkeit
- Hypertonie
- Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert.

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten finden sich in Tabelle 4-80.

Statistische Auswertung

Für die binären Endpunkte zur Wirksamkeit und zur Sicherheit werden die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, deskriptiv dargestellt.

Der Median für die Variable Zeit bis zum Ansprechen wurde ebenfalls deskriptiv zusammengefasst.

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

Die Compliance-Rate des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, die den Fragebogen bei der entsprechenden Visite ausgefüllt hatten, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren.

Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [37]) wurden für den EORTC QLQ-C30 folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:

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

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

Ereigniszeitanalysen wurden im Übereinstimmung mit dem SAP der Studie LIBRETTO-001 mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt [13].

Nähere Details zu den Ereigniszeitanalysen und zur Berechnung der zugehörigen Konfidenzintervalle sind den Tabellen zur Operationalisierung in Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen.

Analysepopulationen

Für die Analysen des vorliegenden Moduls 4 A wurden Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC betrachtet. In Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen. Damit im Einklang umfassen die Analysen sowohl Patienten, die im Rahmen der Phase 1 der Studie eingeschlossen wurden, als auch Patienten, die im Phase 2 Teil der Studie aufgenommen wurden, sofern sie die hier dargestellten Kriterien erfüllen.

Vor dem Hintergrund der Indikationserweiterung ist die Teilpopulation der Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinie) maßgeblich bewertungsrelevant und Schwerpunkt des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers:

- Analysepopulation NSCLC 1L: Patienten ohne eine vorherige systemische Therapie (Erstlinie)

Im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers werden ergänzend Analysen aus der Studie LIBRETTO-001 zum aktuellen Datenschnitt (15. Juni 2021) für die bereits im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung von Selpercatinib vom G-BA mit Beschluss vom 02. September 2021 bewerteten Teilpopulationen [2] dargestellt.

Die Sicherheitsanalysen wurden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hatten [14].

Die Wirksamkeitsanalysen wurden basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt, welches zum Datenschnitt am 15. Juni 2021 dem Safety Analysis Set entspricht. Alle Patienten des Efficacy Analysis Sets haben die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten bzw. früher aus jeglichem Grund abgebrochen.

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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.

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

Bezüglich Meta-Analysen im Zusammenhang mit indirekten Vergleichen siehe Abschnitt 4.2.5.6.

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.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

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

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

Es wird daher auf eine Darstellung für Subgruppenanalysen innerhalb dieses Nutzenbewertungsdossiers verzichtet, da kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

- *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.*

Zusätzlich zu den Daten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 werden auch Ergebnisse indirekter Vergleiche präsentiert. Da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine Phase 1/2 Studie ohne Vergleichsarm handelt, können keine adjustierten indirekten Vergleiche über einen Brückenkomparator durchgeführt werden. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen dargestellt, also Vergleichen, bei denen einzelne Studienarme verschiedener Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Interventionen (Selpercatinib vs. ZVT) herangezogen werden. Zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoptionen für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, stehen erst seit kurzer Zeit zur Verfügung. Daher wurde spezifisch die Wirksamkeit der Blockade von RET in klinischen Studien bisher nur in geringem Umfang analysiert. Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für die betrachtete Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (NSCLC 1L), die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit der vom G-BA benannten ZVT zu vergleichen. Die Publikationen zu den über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit der ZVT berichten lediglich eine Auswahl an Endpunkten. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der Studie LIBRETTO-001 erhoben wurden als auch aus den zur Verfügung stehenden Quellen für die identifizierten Studien mit der ZVT für Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC entnommen werden konnten. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Jeder der identifizierten Studien zur ZVT wurde die Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt und ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durch das Berechnen geeigneter Effektmaße durchgeführt, wenn dies mit den berichteten Daten in den identifizierten Studien möglich war.

Für die dichotomen Endpunkte, die über die Anzahl und den Anteil an Patienten mit einem Ereignis in den Quellen für die Studien mit der Vergleichstherapie beschrieben sind, wird für den Vergleich als Effektmaß das Relative Risiko (RR) gewählt und mittels einer unbedingten Maximum-Likelihood Schätzung nach Wald berechnet, das KI wurde mittels Normal-Approximation (Wald) berechnet. Der zweiseitige p-Wert entstammt einem Chi-Quadrat-Test.

Für Ereigniszeitanalysen wurden aus zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit der ZVT die Kaplan-Meier-Kurven, soweit verfügbar, entnommen und digitalisiert. Daraus wurden dann die zugrundeliegenden patientenindividuellen Daten nach der von Guyot *et al.* beschriebenen Methode ermittelt [46]. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt. Es wird das Hazard Ratio (HR) mit dem 95%-KI berichtet, der p-Wert basiert auf einem Log-rank Test. Um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Studien adäquat zu berücksichtigen, wurde hierbei zusätzlich der Ansatz der Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) angewandt. Die MAIC ist eine Form der nicht-parametrischen Gewichtung (non-parametric likelihood reweighting), der bei indirekten Vergleichen Anwendung findet und besonders in Situationen, in denen für die Vergleichsstudie nur begrenzt patientenindividuelle Daten zur Verfügung stehen, geeignet ist. Die Vorgehensweise des MAIC ist sehr ähnlich zur Methode der Gewichtung über den inversen Propensity Score. Beim MAIC wird auf die Momentenmethode zurückgegriffen, um die Koeffizienten zu schätzen [47]. Durch die Momentenmethode werden die mittleren Werte der Kovariablen zwischen den gewichteten patientenindividuellen Daten der Studie LIBRETTO-001 und der geeigneten Zielpopulation exakt ausgeglichen.

Die Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien wurde anhand der publizierten Informationen vorgenommen. Es werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Bezug auf Population und Methodik der einzelnen eingeschlossenen Studien sowie deren potenzielle Auswirkungen auf die Einzelergebnisse und den nicht-adjustierten indirekten Vergleich ausführlich diskutiert. Diese Diskussion schließt auch die Prüfung der Homogenität der Ergebnisse ein. Die zur Verfügung stehenden Quellen der über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit der ZVT berichten keine Subgruppenanalysen. Es können daher für den dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich keine darüber hinausgehenden Subgruppenanalyse ergänzt werden.

Aus den Publikationen zu den über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit der ZVT ergaben sich zudem keine Ansätze für Sensitivitätsanalysen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-431 (J2G-MC-JZJC)	nein	ja	laufend	Februar 2020 – laufend	Selpercatinib, Platin-basierte Pemetrexed Therapie mit oder ohne Pembrolizumab
LIBRETTO-432 (J2G-MC-JZJX)	nein	ja	laufend	Dezember 2021 – laufend	Selpercatinib, Placebo

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

Die Tabelle 4-10 hat den Stand 13. April 2022.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-431	A7
LIBRETTO-432	A1

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.

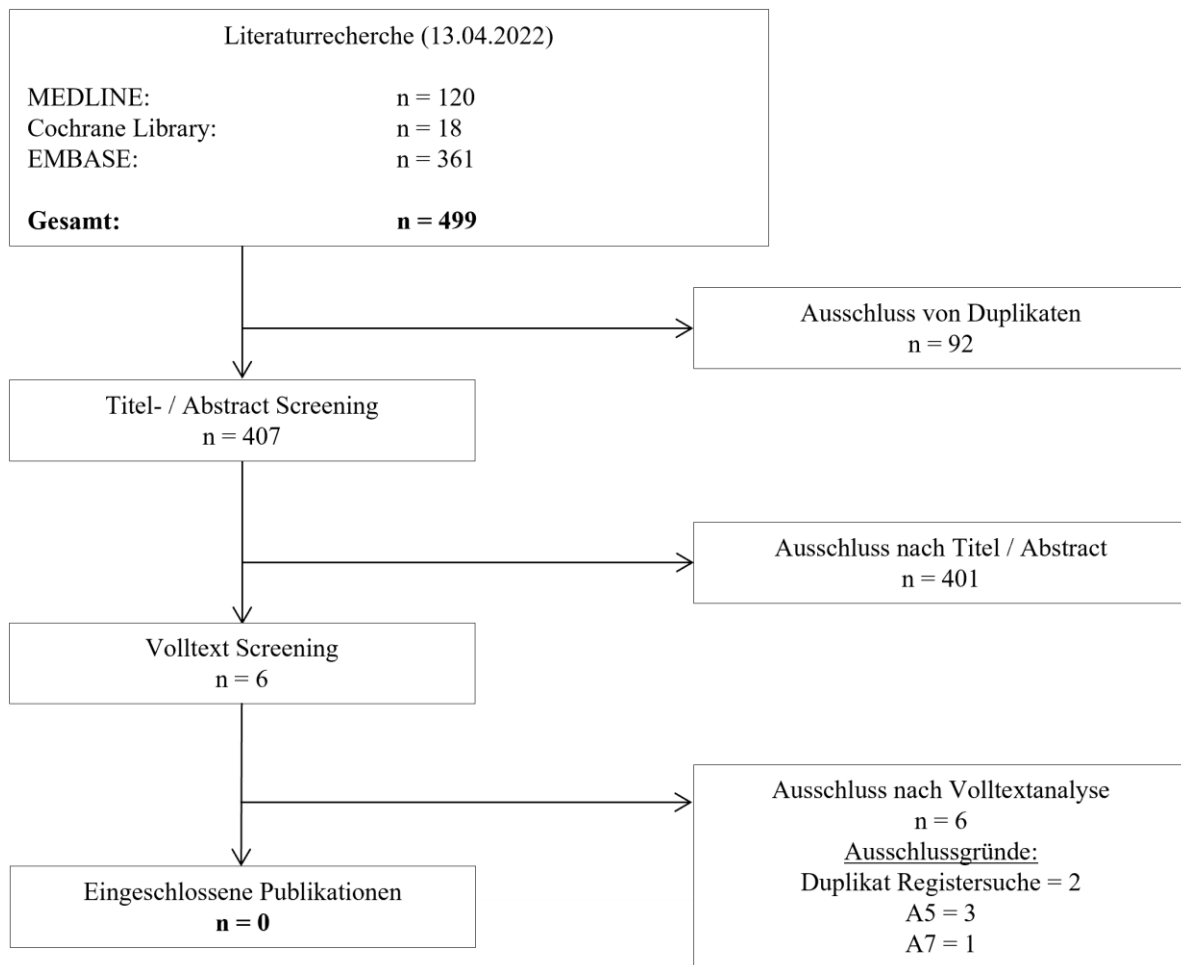


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 499 Treffer. Davon konnten 92 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 407 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel / Abstract), wodurch weitere 401 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei der anschließenden Bewertung der Relevanz der verbleibenden Volltexte (Ausschluss nach Volltextanalyse) wurden die letzten 6 Treffer ausgeschlossen. Es konnten keine relevanten Publikationen in der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-431 ^b	clinicaltrials.gov: NCT04194944 EU-CTR: 2019-001979-36 ICTRP: NCT04194944 2019-001979-36	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, die im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die Studie LIBRETTO-431 wurde in der Tabelle aufgeführt, da es sich um eine laufende Studie handelt. Formal erfüllt die Studie jedoch Ausschlusskriterium A7, da bislang keine Studienergebnisse vorliegen.				

Die Recherche wurde einmal durchgeführt. Bei der Sichtung der Treffer wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation geeigneter Studien simultan überprüft.

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

Die Tabelle 4-12 hat den Stand 13. April 2022.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

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

Die Tabelle 4-13 hat den Stand 13. April 2022.

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, 0, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

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

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

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 sind in Abschnitt 4.3.2.3 und Abschnitt 4.3.2.4 sowie in Anhang 4-G bis Anhang 4-Q aufgeführt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

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

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

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

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

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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.

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

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

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

Selpercatinib (Retsevmo®)

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 (Studie LIBRETTO-001)

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

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

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-001	ja	ja	laufend	Mai 2017 – laufend 1. Datenschnitt: 17. Juni 2019 2. Datenschnitt: 16. Dezember 2019 3. Datenschnitt: 30. März 2020 ^a 4. Datenschnitt: 15. Juni 2021 5. Datenschnitt: 24. September 2021 ^b	Selpercatinib
LIBRETTO-121	nein	ja	laufend	Juli 2019 – laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-201	nein	ja	laufend	September 2019 – laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-321	nein	ja	laufend	März 2020 – laufend	Selpercatinib
a: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch b: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet.					

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

Die Tabelle 4-34 hat den Stand 13. April 2022.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-121	A1
LIBRETTO-201	A7
LIBRETTO-321 ^a	A1
a: Die Studie LIBRETTO-321 wird ausschließlich in China durchgeführt, im Primary Analysis Set sind lediglich 9 Erstlinien-Patienten eingeschlossen. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird die Studie im Weiteren nicht berücksichtigt.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

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

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

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

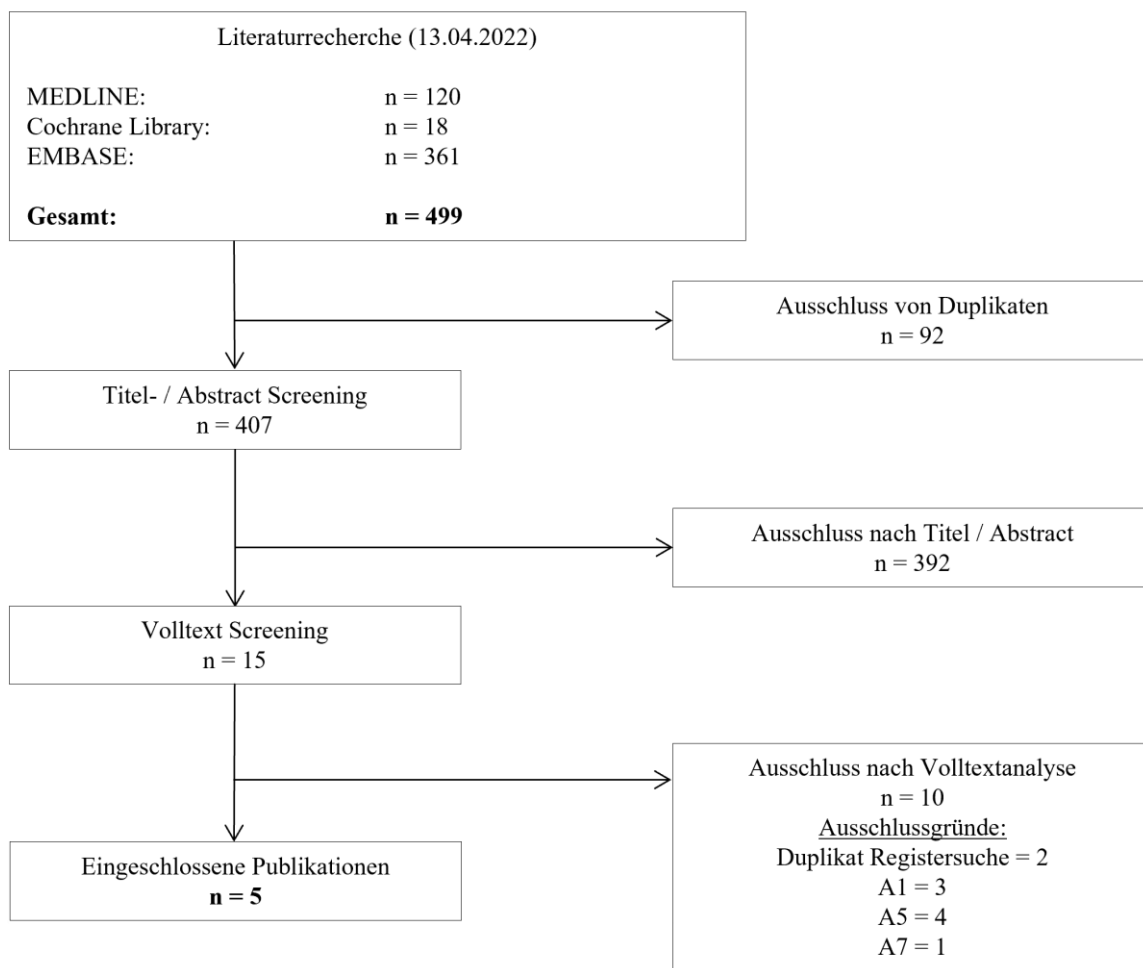


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 499 Treffer. Davon konnten 92 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 407 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), bei dem weitere 392 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei der anschließenden Bewertung der Relevanz der verbleibenden Volltexte (Ausschluss nach Volltextanalyse) wurden weitere 10 Treffer ausgeschlossen. Es konnte die Studie LIBRETTO-001 mit 5 Publikationen identifiziert werden, hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studienergebnisse werden in diesem Abschnitt (Weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)) dargestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-001	clinicaltrials.gov: NCT03157128 [48] EU-CTR: 2017-000800-59 [49] ICTRP: NCT03157128 [50]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-36 ist der 13. April 2022.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LIBRETTO-001	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-655) [51] IQWiG Nutzenbewertung (A21-27) [52]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Bei der Sichtung der Internetseite des G-BA wurde ebenfalls die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Selpercatinib in der Zweit- und Folgelinien-Therapie identifiziert.

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

Die Tabelle 4-37 hat den Stand 13. April 2022.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserter Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht vergleichende Phase 1/2 Studie						
LIBRETTO-001	ja	ja	nein	ja [14]	ja [48-50]	ja [53-59]
a: Bei Angaben „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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 aus der Suche auf der Internetseite des G-BA						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LIBRETTO-001	Internationale multi-zentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosis- eskalation ^a <u>Phase 2:</u> Dosis- expansion ^b	Patienten mit fort-geschrittenen soliden Tumoren, einschließlich soliden Tumoren mit RET-Fusion sowie medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierungen	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom: 17. Juni 2019: 531 Patienten 16. Dezember 2019: 702 Patienten 30. März 2020: 746 Patienten ^c 15. Juni 2021: 796 Patienten (davon 69 Patienten mit NSCLC und ohne vorherige systemische Therapie) ^d 24. September 2021: 45 Patienten (Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) ^e	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Follow-Up zur Sicherheit: 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Dosis. Langzeit-Nachverfolgung: etwa alle 3 Monate ($\pm$ 1 Monat) bis der Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurückgezogen hat, als Lost-to-Follow-Up gilt oder der Sponsor	Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong Kong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten. Zeitraum: Mai 2017 – laufend	<u>Phase 1:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrates. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrates (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrates (bestätigt durch den Prüfarzt), objektiven Ansprechrates bezogen auf das ZNS, besten Gesamtansprechens, Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS), Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				entscheidet, die Studie zu beenden.		
IRC: Independent Review Committee; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection; ZNS: Zentrales Nervensystem. a: Dosiseskalation nach „3 + 3-Design“ zur Ermittlung der MTD und zur Dosisfindung für die Phase 2. b: Geeignete Patienten wurden in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, von der Vorbehandlung und vom RET-Status in eine von insgesamt 7 Kohorten eingeschlossen. c: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch. d: Eine separate Charakterisierung der Teilpopulationen erfolgt nicht für diese Tabelle, die hier getroffenen Aussagen der gesamten Studienpopulation in den einzelnen Rubriken treffen auch auf die Teilpopulationen zu (siehe auch Modul 3 dieses Nutzenbewertungsdossier [60]). e: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet. f: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-120 im Anhang 4-E entnommen werden.						

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

Studie	Selpercatinib	<i>Erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation</i>
LIBRETTO-001	<u>Phase 1</u> (Dosisescalation^a): Selpercatinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): 20 mg QD 20 mg BID 40 mg BID 60 mg BID 80 mg BID 120 mg BID 160 mg BID 200 mg BID 240 mg BID <u>Phase 2</u> (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen.	<u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden. <u>Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation</u> Die Verwendung starker und mittelstarker Inhibitoren und Induktoren des CYP3A sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokal wirksamen Antazida mit Selpercatinib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Während der Studie durften die Patienten keine anderen systemischen Tumorthérapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, therapeutischen monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften oder andere Prüfpräparate außer Selpercatinib erhalten.
BID: Zweimal täglich (<i>Bis In Die</i>); CYP: Cytochrom P450 und Isoformen; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich (<i>Quaque Die</i>). a: Dosisescalation nach klassischem „3 + 3-Design“ [11]		

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

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

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

In den folgenden Abschnitten werden zunächst das Studiendesign und die Patientenpopulationen der Studie LIBRETTO-001 beschrieben. Im Anschluss daran folgt eine Beschreibung der maßgeblich bewertungsrelevanten Teilpopulation der Erstlinie (NSCLC 1L).

LIBRETTO-001 – Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie werden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Veränderungen im RET-Gen untersucht; dazu gehören solide Tumoren mit RET-Fusion (z. B. NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen) sowie RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinome und andere Tumoren mit RET-Aktivierung. Im Rahmen einer für die Vereinigten Staaten von Amerika mit Protokollversion 9.3 eingeführten Kohorte 7 wird zusätzlich die neoadjuvante Therapie mit Selpercatinib in Patienten mit RET-Fusions-positivem resektablem NSCLC im Stadium IB – IIIA (T1 – 3, N0 – 2, M0) untersucht. Patienten mit NSCLC mit RET-Alterationen in Tumor- und/oder Blutproben werden mittels molekularer Assays, welche Teil der klinischen Routine sind, identifiziert. Der Assay zur Bestimmung des RET-Status muss hierbei von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden.

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

LIBRETTO-001 – Phase 1

Zielsetzung (Phase 1)

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

Wesentliche Einschlusskriterien (Phase 1)

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

- einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorherigen Standardtherapien hatten,
- für die keine kurative Standardtherapie existierte,

- die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren, mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Standardtherapie nicht vertragen oder keinen signifikanten klinischen Nutzen aus ihr ziehen würden oder
- die Standardtherapien ablehnten.

Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet (diese Aussage bezieht sich nicht auf die Patienten der Erstlinie); diese beinhaltete eine vorherige Therapie mit Multikinase-Inhibitoren mit Aktivität gegenüber RET. Anfänglich war der Nachweis einer Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer Alteration des RET-Gens verlangt (Fusion und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). Der Nachweis musste über ein zertifiziertes Labor erfolgen. Weiterhin musste eine messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität) vorliegen. Es wurden Patienten mit einem Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen; in manchen Ländern und Studienzentren durften vorbehaltlich einer Genehmigung auch Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren eingeschlossen werden (diese Aussage bezieht sich auf Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom). Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich im Anhang 4-E in Tabelle 4-120.

Behandlung mit dem Prüfpräparat (Phase 1)

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

LIBRETTO-001 – Phase 2

Zielsetzung (Phase 2)

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1 oder RANO, je nach Tumorentität), welche durch das IRC bestätigt wird; sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1 oder RANO, je nach Tumorentität), welche durch den Prüfarzt bestätigt wird, die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS, das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer (allgemein und bezogen auf das ZNS), die Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen der explorativen Endpunkte erfasst. Die Kohorte 7 wurde mit Protokollversion 9.3 eingeführt und schließt Patienten unter neoadjuvante Anwendung von Selpercatinib ein. Die Zielsetzung der Studie für diese Kohorte weicht bedingt durch das Krankheitsstadium dieser Patienten von der Zielsetzung für die anderen Kohorten ab. Da es sich bei Kohorte 7 um eine für dieses Nutzenbewertungsdossier nicht relevante Population handelt, wird sie nicht im Detail beschrieben.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können der Tabelle 4-120 im Anhang 4-E entnommen werden.

Studienkohorten (Phase 2)

Die Patienten wurden basierend auf dem vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status in eine der folgenden sieben Kohorten aufgenommen:

- Kohorte 1: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 2: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie.
- Kohorte 3: Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen (Medullary Thyroid Cancer, MTC) mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 4: Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen Multikinase-Inhibitoren (MKI) mit anti-RET-Aktivität.
- Kohorte 5: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Alterationen im RET-Gen:
 - Patienten mit Merkmalen der Kohorte 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen.
 - Patienten mit MTC, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen.
 - Patienten mit MEN (multiple endokrine Neoplasie)-basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor.
 - Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist.
- Kohorte 6: Patienten, welche ansonsten für die Kohorten 1 – 5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor.

- Kohorte 7: Patienten mit einem histologisch bestätigten NSCLC in Stadium IB – IIIA und einer RET-Fusion; von einem Spezialisten für onkologische Thoraxchirurgie werden die Patienten als geeignet für eine Operation und die Tumoren für resektabel gehalten; Patienten ohne vorherige systemische Behandlung für das NSCLC.

RET-Status

Definition der RET-Alterationen:

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

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

- RET-Fusion: RET-Fusion, die von einem zertifizierten Labor mittels Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) oder Next-Generation Sequencing (NGS) nachgewiesen wurde (Floreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] als einzige Nachweis-Methode ist für die Phase 1 Dosisescalation und für die Kohorte 5 der Phase 2 akzeptabel, aber nicht für die Kohorten 1 und 2 der Phase 2 [Dosisexpansion]).
- RET-Mutation/RET-Fusion: Für die Phase 2 durfte keine anderen bekannten und validierten Treibermutationen (Mutationen, Translokationen, Amplifikationen u. a.; bestätigt durch ein zertifiziertes Labor) vorliegen.

Wesentliche Einschlusskriterien

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

Kohorten 1 und 3:

- Progress unter vorhergehender Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.

Kohorten 1 bis 4:

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

Kohorten 2 und 4:

- Keine vorherige Standard-Erstlinien-Therapie.

Kohorte 4:

- Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate.

Kohorte 5:

- Kohorte 1 bis 4 ohne messbare Erkrankung.
- MTC welche nicht die Einschlusskriterien für Kohorte 3 oder 4 entsprechen.
- MTC Spektrum Syndrom Tumoren (z. B. MTC Phäochromozytom), Tumoren mit neuroendokrinen Eigenschaften/Differenzierungen, oder gering differenzierte TC mit anderer RET Alteration/Aktivierung sind mit Zustimmung des Sponsors erlaubt.
- cfDNA positiv auf eine RET Genalteration welche nicht für eine Tumorprobe bekannt ist.

Kohorte 6:

- Patienten welche ansonsten für die Kohorten 1 – 5 geeignet wären, die die Behandlung mit (einen) andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) abgebrochen haben, sind mit Einverständnis des Sponsors geeignet.

Kohorte 7:

- Patienten mit einem histologisch bestätigtem NSCLC in Stadium IB – IIIA_und einer RET-Fusion; von einem Spezialisten für onkologische Thoraxchirurgie werden die Patienten als geeignet für eine Operation und die Tumoren für resektabel gehalten.

Behandlung mit dem Prüfpräparat

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

LIBRETTO-001 – Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen fünf Datenschnitte vor.

Der erste Datenschnitt erfolgte am 17. Juni 2019. Der erste klinische Interims-CSR wurde auf Basis der zu diesem Datenschnitt erhobenen Daten erstellt (Interimsanalyse). Die Daten wurden zudem im Rahmen des ersten Zulassungsverfahrens (ursprüngliche Indikation) bei der EMA eingereicht.

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 16. Dezember 2019. Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden unterstützend für das erste Zulassungsverfahren bei der EMA herangezogen. Die im ersten Dossier für die Nutzenbewertung (Stand: 12. März 2021) präsentierten Analysen basierten auf dem zweiten Datenschnitt [51].

Der dritte Datenschnitt erfolgte am 30. März 2020 auf Wunsch der japanischen Behörden. Die Auswertungen zu diesem Datenschnitts wurden im Anhang des ersten Dossiers für die Nutzenbewertung (Stand: 12. März 2021) präsentiert [51].

Der vierte Datenschnitt erfolgte am 15. Juni 2021. Der zweite klinische Interims-CSR wurde auf Basis der auf diesem Datenschnitt basierenden Interimsanalyse erstellt. Die mittels dieses Datenschnitts generierten Daten wurden im Rahmen des zweiten Zulassungsverfahrens (Indikationserweiterung Erstlinien-Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenen NSCLC) bei der EMA eingereicht. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen basieren auf diesem Datenschnitt.

Der fünfte Datenschnitt erfolgte am 24. September 2021 im Zuge in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Für diesen Datenschnitt wurden nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet. Für das vorliegende Dossier hat dieser Datenschnitt daher keine Relevanz.

Studienpopulation LIBRETTO-001***Patienten-Disposition der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt vom 15. Juni 2021)***

Bis zum 15. Juni 2021 (Datenschnitt des vorliegenden Dossiers) wurden insgesamt 796 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis von Selpercatinib. Von diesen 796 Patienten erhielten 703 Patienten (88,3%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 15. Juni 2021 brachen insgesamt 334 Patienten (42,0%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die häufigsten Gründe waren: 185 Patienten (23,2%) aufgrund eines Krankheitsprogress bzw. 61 Patienten (7,7%) aufgrund des Auftretens von UE. Die Studie brachen 257 Patienten (32,3%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 ab: 193 Patienten (24,2%) verstarben, 55 Patienten (6,9%) zogen ihre Einwilligung zurück, 4 Patienten (0,5%) gelten als Lost-to-Follow-Up und für 5 Patienten (0,6%) gab es keine weiteren Angaben.

Teilpopulation NSCLC (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC)

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

- **Fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden**

Folglich wurden für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen aus der gesamten Population der Studie LIBRETTO-001 nur erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC berücksichtigt. In Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen.

Die vor dem Hintergrund der Indikationserweiterung bewertungsrelevante Teilpopulation ist der Schwerpunkt des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers:

- NSCLC 1L: Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie mit einer
 - **PD-L1-Expression $\geq$ 50% der Tumorzellen**; Erstlinien-Behandlung
 - **PD-L1-Expression $<$ 50% der Tumorzellen**; Erstlinien-Behandlung

Alle Analysen in Abschnitt 4.3.2 beziehen sich auf diese Teilpopulation.

Patienten-Disposition (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) – Teilpopulation NSCLC 1L

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 erfüllten 69 Patienten die oben genannten Kriterien für die Teilpopulation NSCLC 1L (Safety Analysis Set). Hiervon erhielten 66 Patienten (95,7%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID (Tabelle 4-126).

Bis zum 15. Juni 2021 brachen insgesamt 37 Patienten (53,6%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die häufigsten Gründe waren: 26 Patienten (37,7%) aufgrund eines Krankheitsprogress bzw. 6 Patienten aufgrund des Auftretens von UE. Bis zum Datenschnitt brachen 25 Patienten (36,2%) die Studie ab, 20 Patienten (29,0%) verstarben und 5 Patienten (7,2%) zogen ihre Einwilligung zurück.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) – Teilpopulation NSCLC 1L

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des Efficacy Analysis Sets der Teilpopulation NSCLC 1L sind in Tabelle 4-41 dargestellt.

Da zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 für alle in die Studie LIBRETTO-001 eingeschlossenen Patienten mindestens 6 Monate seit der ersten Dosis des Prüfpräparats vergangen waren, sind die Patientenzahlen im Safety Analysis Set und im Efficacy Analysis Set identisch (siehe auch Abschnitt Analysepopulationen). Deshalb werden im Folgenden die demografischen und krankheitsspezifischen Daten der Patienten nur anhand des Efficacy Analysis Sets dargestellt.

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Teilpopulation NSCLC 1L – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	26 (37,7)
Weiblich	43 (62,3)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	48 (69,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (5,8)
Asiaten	13 (18,8)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Andere	4 (5,8)
Fehlend	0 (0,0)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	49 (71,0)
Europa	8 (11,6)
Rest der Welt	12 (17,4)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	7 (10,1)
45 bis < 65 Jahre	31 (44,9)
65 bis < 75 Jahre	24 (34,8)
≥ 75 Jahre	7 (10,1)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	61,5 (13,01)
Median (min–max)	63,0 (23-92)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	72,2 (17,40)
Median (min–max)	71,2 (44-131)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	5 (7,2)
≥ 50 kg	64 (92,8)
Fehlend	0 (0,0)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	25 (36,2)
1	40 (58,0)
2	4 (5,8)
Raucherhistorie, n (%)	
Nieraucher	48 (69,6)
Früherer Raucher	19 (27,5)
Raucher	2 (2,9)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Adenokarzinom	62 (89,9)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Unbekannt	7 (10,1)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	2 (2,9)
III	3 (4,3)
IV	63 (91,3)
Fehlend	1 (1,4)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	2,5 (2,69)
Median (min–max)	2,0 (1-22)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	68 (98,6)
Nein	1 (1,4)
Metastasen im ZNS bei Baseline^a, n (%)	
Ja	16 (23,2)
Nein	53 (76,8)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	0 (0,0)
Nein	69 (100,0)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	23 (33,3)
Nein	46 (66,7)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	17 (24,6)
Nein	52 (75,4)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	69 (100,0)
- KIF5B	48 (69,6)
- CCDC6	10 (14,5)
- NCOA4	1 (1,4)
- Andere	2 (2,9)
- Unbekannt	8 (11,6)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
NGS mit Tumormaterial	42 (60,9)
NGS mit Blut oder Plasma	21 (30,4)
PCR	1 (1,4)
FISH	5 (7,2)
Andere	0 (0,0)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^b, n (%)	
Ja	69 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Tumorlast in mm^c	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	78,4 (48,86)
Median (min–max)	69,5 (11-191)
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Fatigue	(N = 53) 40,0 (26,98)
Schmerzen	(N = 53) 30,5 (29,00)
Übelkeit und Erbrechen	(N = 53) 9,4 (18,64)
Dyspnoe	(N = 53) 29,6 (31,12)
Schlaflosigkeit	(N = 53) 32,7 (29,59)
Appetitverlust	(N = 53) 20,8 (27,13)
Verstopfung	(N = 53) 13,2 (19,98)
Diarrhö	(N = 52) 5,1 (12,14)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Globaler Gesundheitsstatus	(N = 51) 63,1 (24,90)
Physische Funktion	(N = 53) 74,3 (24,75)
Emotionale Funktion	(N = 52) 72,8 (20,88)
Rollenfunktion	(N = 53) 66,4 (34,36)
Kognitive Funktion	(N = 52) 85,6 (18,09)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Soziale Funktion	(N = 52) 71,8 (33,75)
1L: Erstlinie; CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; kg: Kilogramm; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); ZNS: zentrales Nervensystem. Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. a: Die Angaben zum Vorliegen von ZNS-Metastasen bei Baseline basieren auf der Auswertung der von den Prüfarzten im CRF getätigten Eintragungen zum Erkrankungsstatus bei Baseline. b: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt. c: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.	

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten des Efficacy Analysis Sets sind Frauen, mehr als zwei Drittel der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 62 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als ein Drittel der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 und knapp 60% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2. Etwa 70% der Patienten haben nie geraucht.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten lautete die primäre Diagnose Adenokarzinom, die Diagnose wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erst im Stadium IV gestellt. Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 2,5 Monaten. Bis auf einen Patienten litten alle Patienten an einer metastasierten Erkrankung bei Baseline, etwa ein Viertel der Patienten wies bei Baseline Metastasen im ZNS auf. Alle Patienten wiesen eine RET-Fusion auf, am häufigsten waren Fusionen mit dem KIF5B-Gen.

Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) – Teilpopulation NSCLC 1L

Die Behandlungsdauer der Patienten in Monaten ist in Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-42: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	18,3 (9,83)
Median (min–max)	18,50 (0,36–41,17)
1L: Erstlinie; max: Maximum; min: Minimum; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); STD: Standardabweichung (Standard Deviation).	

Die mittlere Behandlungsdauer lag bei gut 18 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter und Tumorphistologie dargestellt. Hierfür werden die Patientencharakteristika der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 mit den Patientencharakteristika von NSCLC Patienten mit RET-Fusion in Deutschland verglichen. Da sich die allgemeine Population der Patienten mit NSCLC in Deutschland von der Zielpopulation von Selpercatinib (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC) unterscheiden kann, würde eine allgemeine Betrachtung aller Patienten mit NSCLC in Deutschland zu kurz greifen und wäre aufgrund der starken Diversifizierung des NSCLC im Hinblick auf die verschiedenen Biomarker und mögliche individualisierte Therapieoptionen nicht zielführend. Aufgrund der Tatsache, dass RET-Fusionen beim NSCLC sehr selten auftreten, liegen bisher nur begrenzt Daten zu NSCLC Patienten mit RET-Fusionen in Deutschland vor.

Der Anteil an Patienten mit RET-Fusion an allen NSCLC Patienten in Deutschland wird auf 0,6 – 0,7% geschätzt [5-9]. Insgesamt werden in Deutschland mehr Männer als Frauen mit NSCLC diagnostiziert [61]. In der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 sind mehr Frauen als Männer enthalten; dieser Unterschied könnte sowohl an der kleinen Stichprobengröße als auch der Seltenheit von RET-Fusionen liegen, wodurch sich keine definitiven Aussagen zur Geschlechterverteilung treffen lassen.

Das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC und RET-Fusion (61 Jahre) [5; 8] bzw. das mediane Alter beim Start einer systemischen Therapie (62 Jahre) [8] entsprechen dem medianen Alter der Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L bei Studienbeginn (63 Jahre). Der Anteil an Nierauchern in der Teilpopulation NSCLC 1L ist in der Studie LIBRETTO-001 mit 69,6% deutlich höher als bei NSCLC Patienten insgesamt mit 11,9% [9], ein hoher Anteil an Nierauchern ist typisch für NSCLC Patienten mit RET-Fusion. RET-Fusionen treten bei Adenokarzinomen der Lunge deutlich häufiger auf als bei anderen Histologien [5; 8], auch in der Teilpopulation NSCLC 1L überwiegt das Adenokarzinom (89,9%).

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Teilpopulation NSCLC 1L mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) an der Studie LIBRETTO-001 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die in der Studie LIBRETTO-001 beobachteten Effekte von Selpercatinib sind in einer vergleichbaren Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung zu erwarten; so beträgt im letztgenannten Setting die objektive Ansprechrates 68% und die Krankheitskontrollrate 92% [62], in der Studie LIBRETTO-001 wird eine objektive Ansprechrates von 84% und eine Krankheitskontrollrate von 93% erreicht (Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studieneben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

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

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			

Studie	Mortalität	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus/Funktionalität ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
SUE				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^c , SOC und PT ^d				•
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria für Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrates (gesamt und bezogen auf das ZNS), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS) und die Zeit bis zum Ansprechen. b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline, die Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung und die Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus. c: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), Erkrankung der Leber (therapiebedingt) Überempfindlichkeit, Hypertonie, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert [15]. d: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-M dargestellt.				

4.3.2.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren oder Lost-to-Follow-Up Patienten waren, wurden rechtszensiert. Das Zensierungsdatum entspricht dem Datum des letzten Kontaktes (letztes bekanntes Datum, an dem der Patient am Leben war). Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Überlebensraten (≥ 12 und ≥ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurden deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet. Die mediane Beobachtungsdauer wurde über den PROC LIFETEST unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt; dabei wurde alpha als 0,05 festgelegt. Der Median wurde aus dem Quartilen-Datensatz selektiert. Das Gesamtüberleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.
KI: Konfidenzintervall	

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung; weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

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

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	20 (29,0)
Lebend	49 (71,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [27,93; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,c}	
≥ 12 Monate	92,7 [83,3; 96,9]
≥ 24 Monate	69,3 [55,2; 79,7]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	25,20
1L: Erstlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Lung Cancer). a: Der Status des letzten Kontaktes am oder vor dem 15. Juni 2021. b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).	

Bis zum Datenschnitt am 15. Juni 2021 waren 20 Patienten (29,0%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 92,7% [95%-KI: 83,3; 96,9], die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 69,3% [95%-KI: 55,2; 79,7].

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

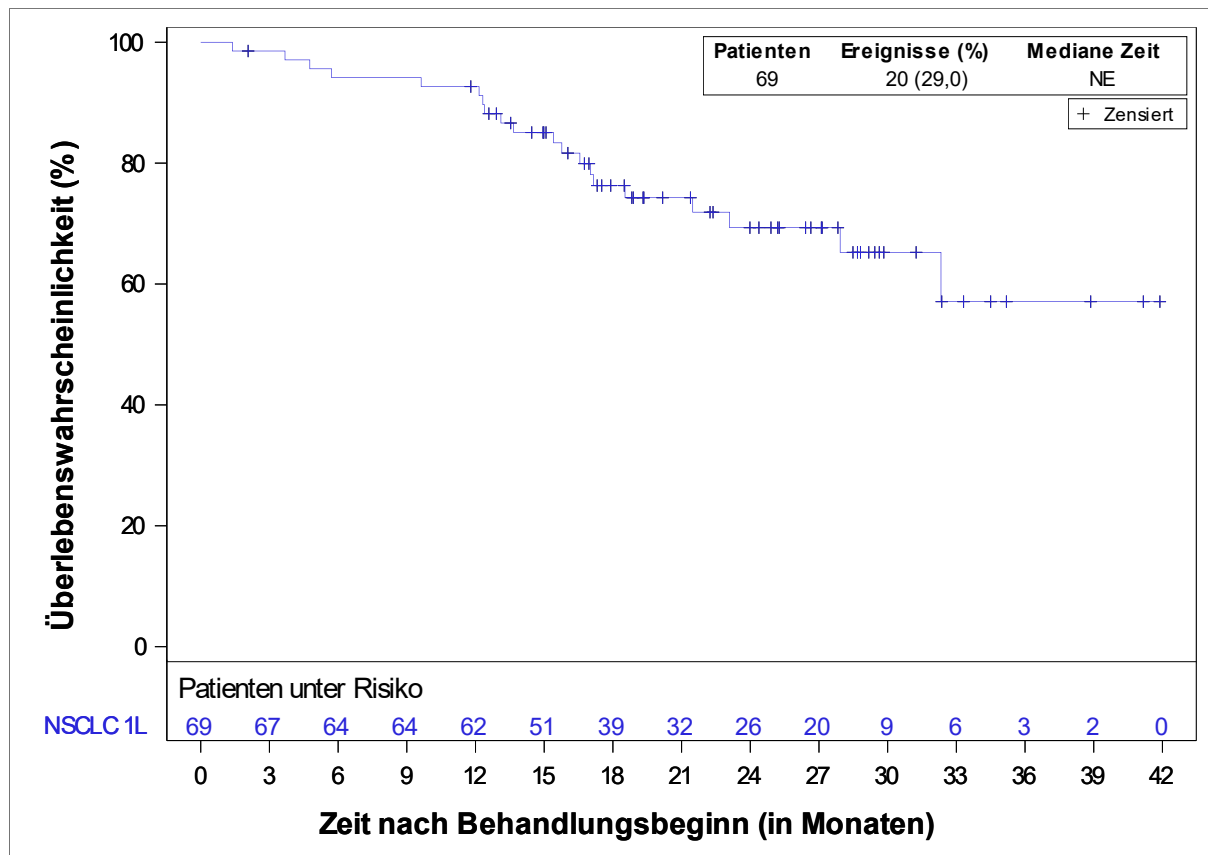


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

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

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

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

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage). Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf: - Keine Tumorbewertung nach Baseline, es sei denn, der Tod trat vor der ersten geplanten Tumorbewertung auf (in letzterem Fall fließt der Tod als Ereignis in das progressionsfreie Überleben ein). - Anschließende Tumorthherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress. - Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen. - Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. - Beendigung der Behandlung oder Lost-to-Follow-Up. Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Rate des progressionsfreien Überlebens (≥ 12 Monate, ≥ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet. Die mediane Beobachtungsdauer wurde über den PROC LIFETEST unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt; dabei wurde alpha als 0,05 festgelegt. Der Median wurde aus dem Quartilen-Datensatz selektiert. Das progressionsfreie Überleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.
IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.	

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung; weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	29 (42,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (4,3)
Zensiert	37 (53,6)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	24 (34,8)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	8 (11,6)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	2 (2,9)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	3 (4,3)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	21,95 [13,83; NE]
Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI] ^{d,e}	
≥ 12 Monate	70,6 [57,8; 80,2]
≥ 24 Monate	41,6 [26,8; 55,8]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	21,91
1L: Erstlinie; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer). a: Der Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 15. Juni 2021. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. e: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 29 Patienten (42,0%) einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 3 Patienten (4,3%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 37 Patienten (53,6%) zensiert; die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 21,95 Monate [95%-KI: 13,83; NE].

Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 70,6% [95%-KI: 57,8; 80,2], die 2-Jahres-Rate lag bei 41,6% [95%-KI: 26,8; 55,8].

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

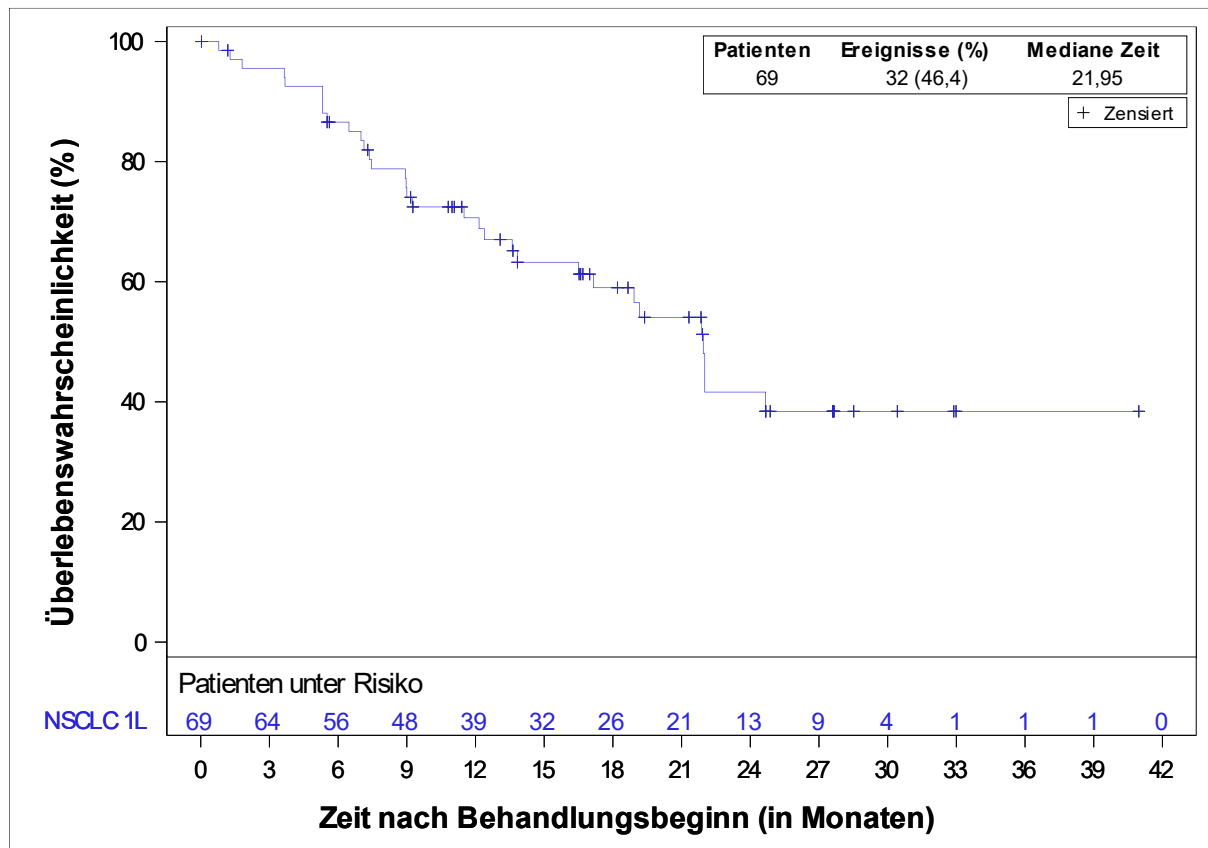


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

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

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

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrates, der objektiven Ansprechrates bezogen auf das ZNS, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens, der Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS und der Zeit bis zum Ansprechen bewertet. Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage). Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt. Im Folgenden werden die einzelnen Variablen zum Tumoransprechen beschrieben: <u>Bestes Gesamtansprechen</u> Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten und umfasst CR, PR, SD und PD. Der Auswertungszeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des dokumentierten Progresses nach RECIST 1.1 oder dem Datum des Beginns der Folgetherapie, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Jedes objektive Ansprechen (PR oder CR) muss durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden. Das beste Gesamtansprechen wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit CR, PR, SD und PD zusammengefasst. <u>Krankheitskontrollrate</u> Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder bestätigter SD* als bestes Gesamtansprechen. Die Krankheitskontrollrate wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit CR, PR oder SD* als bestes Gesamtansprechen zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch das zugehörige 2-seitige exakte binomiale 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt. <u>Objektive Ansprechrates</u> Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Die objektive Ansprechrates wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit objektivem Ansprechen zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch das zugehörige 2-seitige exakte binomiale 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt. <u>Objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS</u> Die objektive Ansprechrates bezogen auf ZNS wurde analog zur objektiven Ansprechrates ermittelt (das CR oder PR bezieht sich auf die ZNS-Metastasen). Für die Analyse dieses Endpunkts wurden nur Patienten herangezogen, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen. Die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS wird zum einen für Patienten dargestellt, die bei Baseline messbare ZNS-Metastasen aufwiesen, und zum anderen für Patienten, die bei Baseline messbare und

Studie	Operationalisierung
	nicht-messbare ZNS-Metastasen aufwiesen. <u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als Anzahl der Monate vom Datum des Beginns des bestätigten CR oder PR (je nachdem, welches früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogresses oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf: • Anschließende Tumorthherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. • Beendigung der Behandlung oder Lost-to-Follow-Up. Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Ansprechrate basierte auf einer Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve. <u>Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS</u> Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS wurde analog zur Dauer des Ansprechens ermittelt (das bestätigte CR oder PR bezieht sich auf die ZNS-Metastasen). Für die Analyse dieses Endpunkts wurden nur Patienten herangezogen, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS wird zum einen für Patienten dargestellt, die bei Baseline messbare ZNS-Metastasen aufwiesen, und zum anderen für Patienten, die bei Baseline messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen aufwiesen. Die mediane Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Ansprechrate bezogen auf das ZNS basierte auf einer Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst. Das Tumoransprechen wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt.

Studie	Operationalisierung
CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD*: SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen; ZNS: zentrales Nervensystem.	

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Tumoransprechens in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LIBRETTO-001

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

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf dem des Efficacy Analysis Set durchgeführt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung; weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

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

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

Bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate

Tabelle 4-53: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	4 (5,8)
Partielles Ansprechen (PR)	54 (78,3)
Stabile Erkrankung (SD)	6 (8,7)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	6 (8,7)
Progressive Erkrankung (PD)	3 (4,3)
Nicht auswertbar	2 (2,9)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	64 (92,8) [83,9; 97,6]
1L: Erstlinie; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD*: SD über mindestens 16 Wochen. a: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). b: Die Krankheitskontrollrate [%] ist definiert als Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD*) als bestes Gesamtansprechen. c: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.	

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 4 Patienten (5,8%) ein CR vor, bei 54 Patienten (78,3%) ein PR und bei je 6 Patienten (8,7%) eine SD/SD*. Bei 3 Patienten lag eine PD vor und bei 2 Patienten konnte das beste Gesamtansprechen nicht ausgewertet werden.

Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*) 92,8% [95%-KI: 83,9; 97,6].

Objektive Ansprechrates

Tabelle 4-54: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n (%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	58 (84,1) [73,3; 91,8]
1L: Erstlinie; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response). a: Die objektive Ansprechrates (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt. b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).	

Die objektive Ansprechrates (CR + PR) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 84,1% [95%-KI: 73,3; 91,8].

Objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS

Tabelle 4-55: Ergebnisse für objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Objektive Ansprechrate – ZNS (CR+PR)^a, n (%) – Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen	
N'	5
Objektive Ansprechrate – ZNS [95%-KI] ^b	4 (80,0) [28,4; 99,5]
Objektive Ansprechrate – ZNS (CR+PR)^a, n (%) – Patienten mit messbaren und mit nicht-messbaren ZNS-Metastasen	
N'	16
Objektive Ansprechrate – ZNS [95%-KI] ^b	7 (43,8) [19,8; 70,1]
1L: Erstlinie; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der auswertbaren Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); ZNS: Zentrales Nervensystem. a: Die objektive Ansprechrate (%) bezogen auf das zentrale Nervensystem ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) der ZNS-Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt. b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen/messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen als Nenner berechnet (n/N). Auswertbare Patienten mussten bei Baseline vom Prüfarzt bewertete ZNS-Metastasen aufweisen.	

Bei Baseline wiesen 5 Patienten messbare ZNS-Metastasen und 16 Patienten messbare bzw. nicht-messbare ZNS-Metastasen auf. Die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS lag bei 80,0% [95%-KI: 28,4; 99,5] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und bei 43,8% [95%-KI: 19,8; 70,1] für Patienten mit messbaren und mit nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	58
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	24 (41,4)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (3,4)
Zensiert	32 (55,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	23 (39,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	5 (8,6)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	2 (3,4)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	2 (3,4)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	20,21 [12,98; NE]
Rate der Dauer des Ansprechens, % [95%-KI] ^{a,f,g}	
≥ 6 Monate	87,7 [75,9; 93,9]
≥ 12 Monate	66,1 [51,6; 77,3]
≥ 18 Monate	58,1 [42,7; 70,7]
≥ 24 Monate	41,6 [25,6; 56,8]
1L: Erstlinie; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response). a: Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). c: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 15. Juni 2021. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogresses oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt.	

Von den Respondern hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 24 Patienten (41,4%) einen Krankheitsprogress. Bis zum selben Zeitpunkt traten unter den Patienten 2 Todesfälle (3,4%) ohne vorherigen Progress auf. Die Dauer des Ansprechens wurde entsprechend für 32 Patienten (55,2%) zensiert. Der Großteil dieser Patienten (23 Patienten) war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 20,21 Monaten [95%-KI: 12,98; NE].

In Abbildung 4-5 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

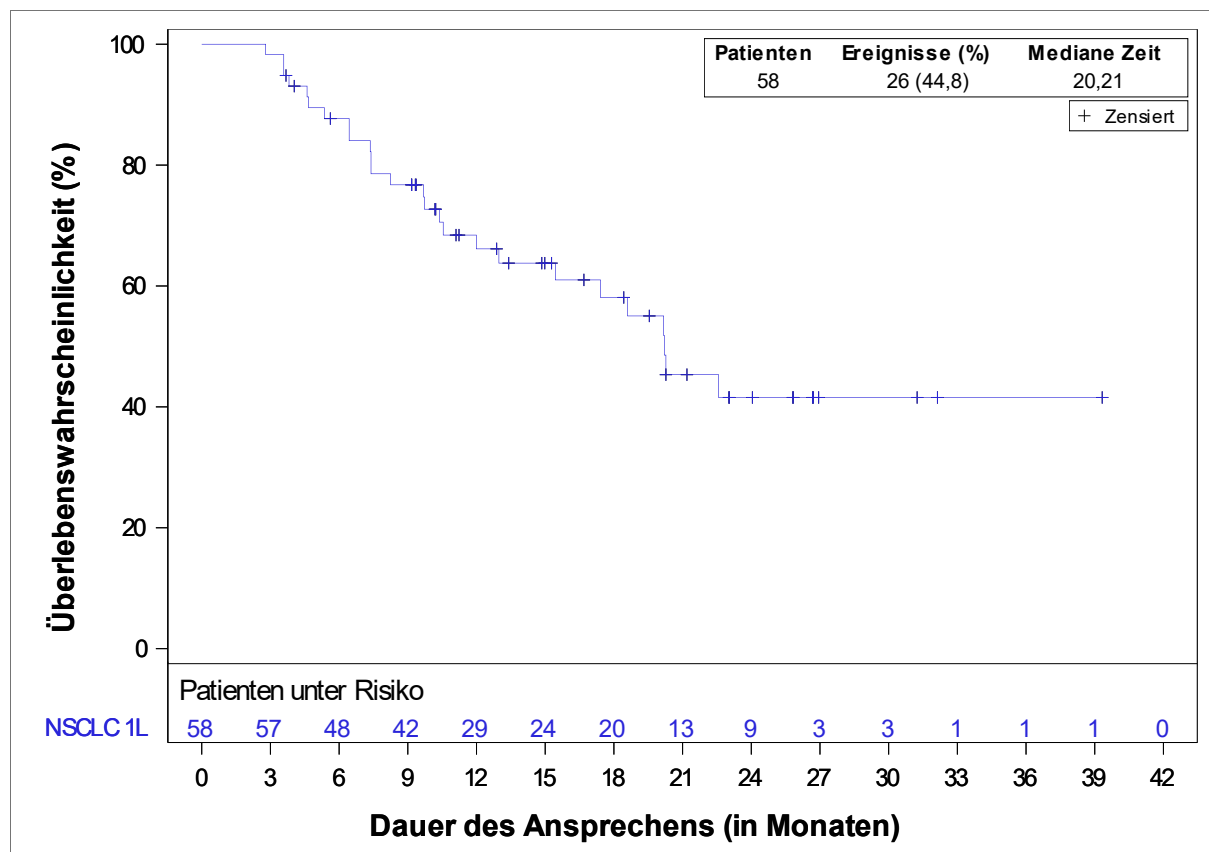


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSLCL 1L
1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen	
N'	5
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	4
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (50,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (25,0)
Zensiert	1 (25,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (25,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	9,03 [5,09; NE]
Rate der Dauer des Ansprechens, % [95%-KI] ^{a,f,g}	
≥ 6 Monate	75,0 [12,8; 96,1]
≥ 12 Monate	37,5 [1,1; 80,8]
≥ 18 Monate	0,0 [NE; NE]
≥ 24 Monate	0,0 [NE; NE]
Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen	
N'	16
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	7
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (28,6)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (14,3)
Zensiert	4 (57,1)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	1 (14,3)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (14,3)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	2 (28,6)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	NE [5,09; NE]
Rate der Dauer des Ansprechens, % [95%-KI] ^{a,f,g}	
≥ 6 Monate	85,7 [33,4; 97,9]
≥ 12 Monate	68,6 [21,3; 91,2]
≥ 18 Monate	51,4 [11,8; 81,3]
≥ 24 Monate	NE [NE; NE]

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
1L: Erstlinie; CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der auswertbaren Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); ZNS: zentrales Nervensystem. a: Ansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) der ZNS-Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). c: Der Status des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 15. Juni 2021. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) der ZNS-Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen/messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen und mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) der ZNS-Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem als Nenner berechnet (n/N). Auswertbare Patienten mussten bei Baseline vom Prüfarzt bewertete ZNS-Metastasen aufweisen. Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) der ZNS-Metastasen (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum der dokumentierten Progression.	

Bei Baseline wiesen 5 Patienten messbare ZNS-Metastasen und 16 Patienten messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen auf. Von den Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen sprachen 4 Patienten auf die Behandlung an, von den Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen sprachen 7 Patienten auf die Behandlung an. Bezogen auf die Responder hatten jeweils 2 Patienten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress, während jeweils 1 Patient ohne vorherigen Progress verstarb. Von den Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen wurde entsprechend 1 Patient zensiert und von den Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen wurden 4 Patienten zensiert.

Die mediane Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS betrug für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen 9,03 Monate [95%-KI: 5,09; NE], für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen wurde die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht [95%-KI: 5,09; NE].

In Abbildung 4-6 ist die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen dargestellt und in Abbildung 4-7 die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

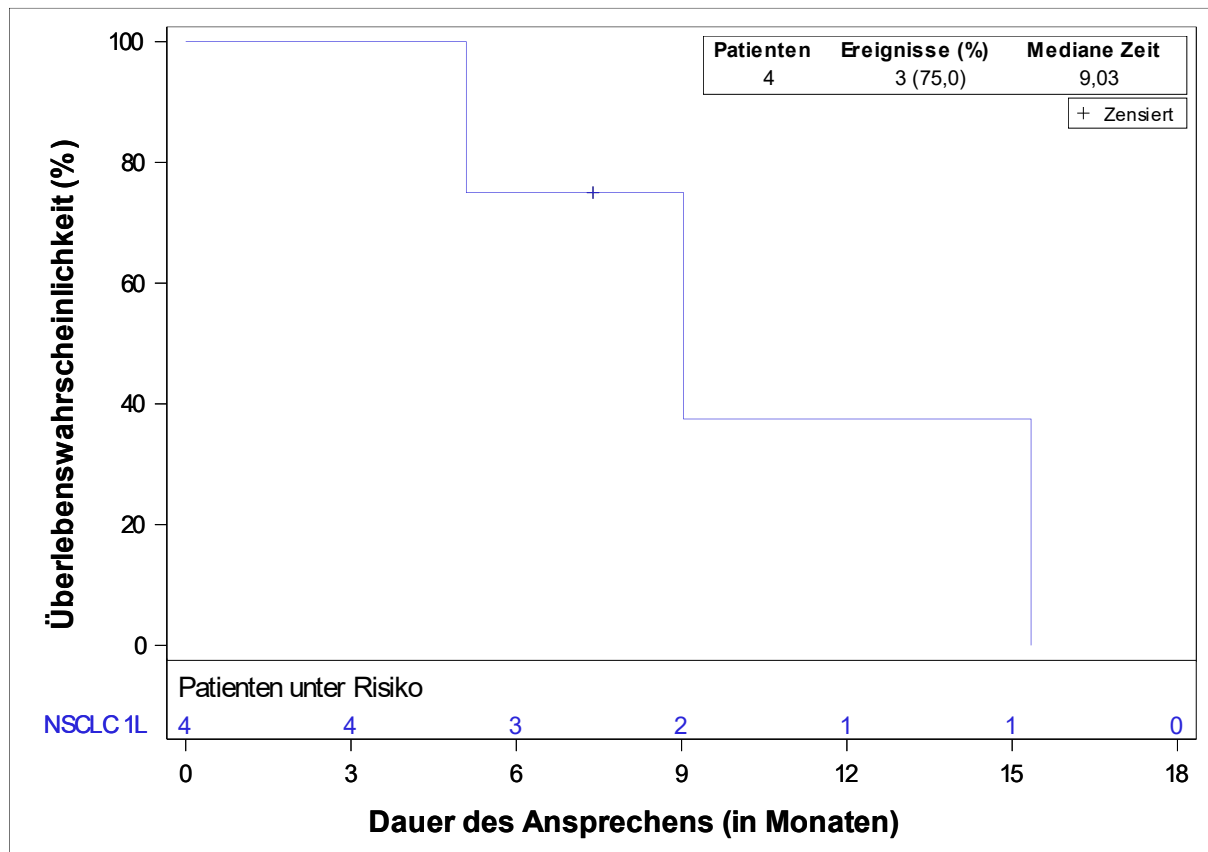


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

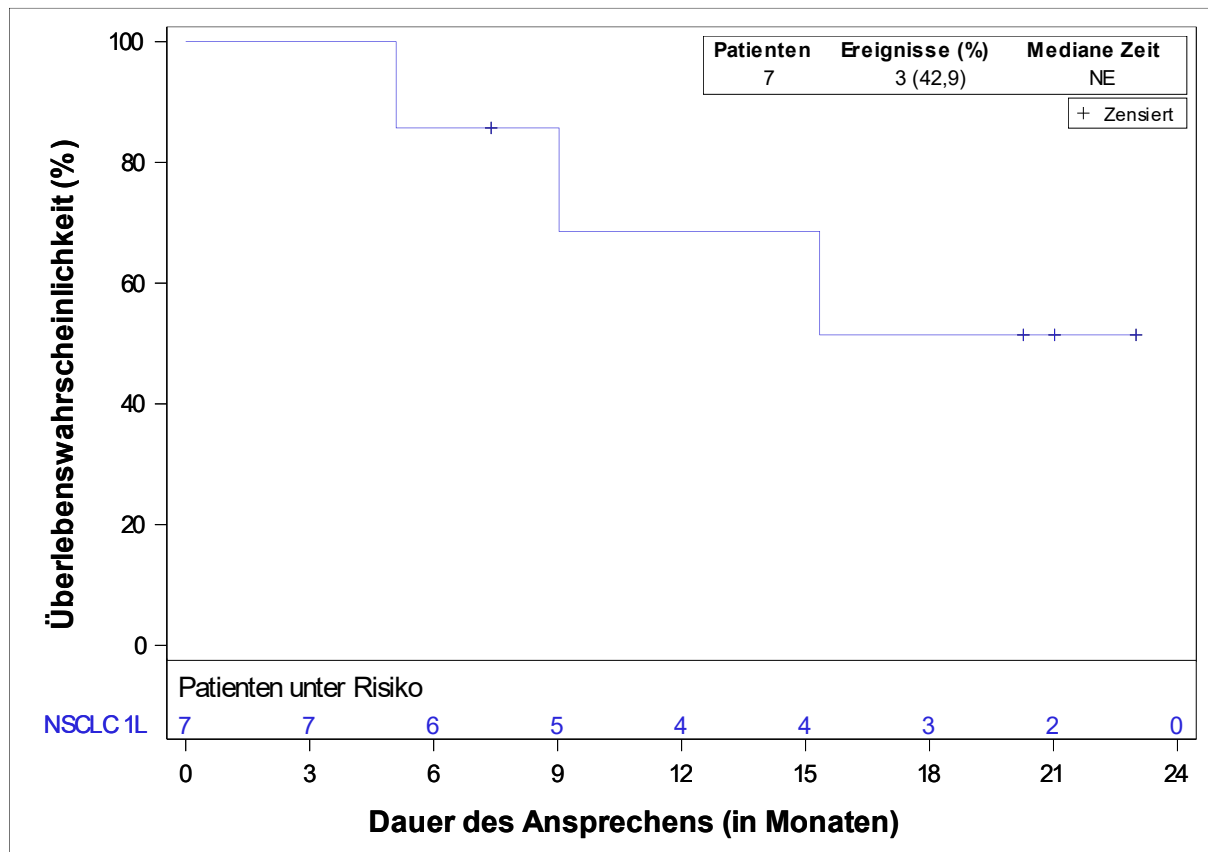


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	58
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI] ^{c,d,e}	1,81 [1,71; 1,87]
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	41 (70,7)
≥ 2 und < 4 Monate	15 (25,9)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	1 (1,7)
≥ 9 Monate	1 (1,7)
1L: Erstlinie; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response). a: Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. e: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).	

Von den Respondern hatten mit 41 Patienten (70,7%) nach weniger als 2 Monaten der Großteil der Patienten ein Ansprechen, nach ≥ 2 bis < 4 Monaten hatten 15 weitere Patienten (25,9%) ein Ansprechen. Die verbleibenden Patienten hatten nach ≥ 6 bis < 6 Monaten bzw. nach mehr als 9 Monaten (jeweils 1 Patient; 1,7%) ein Ansprechen, die Mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,81 Monate (95%-KI [1,71; 1,87]).

In Abbildung 4-8 ist die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Ansprechen dargestellt.

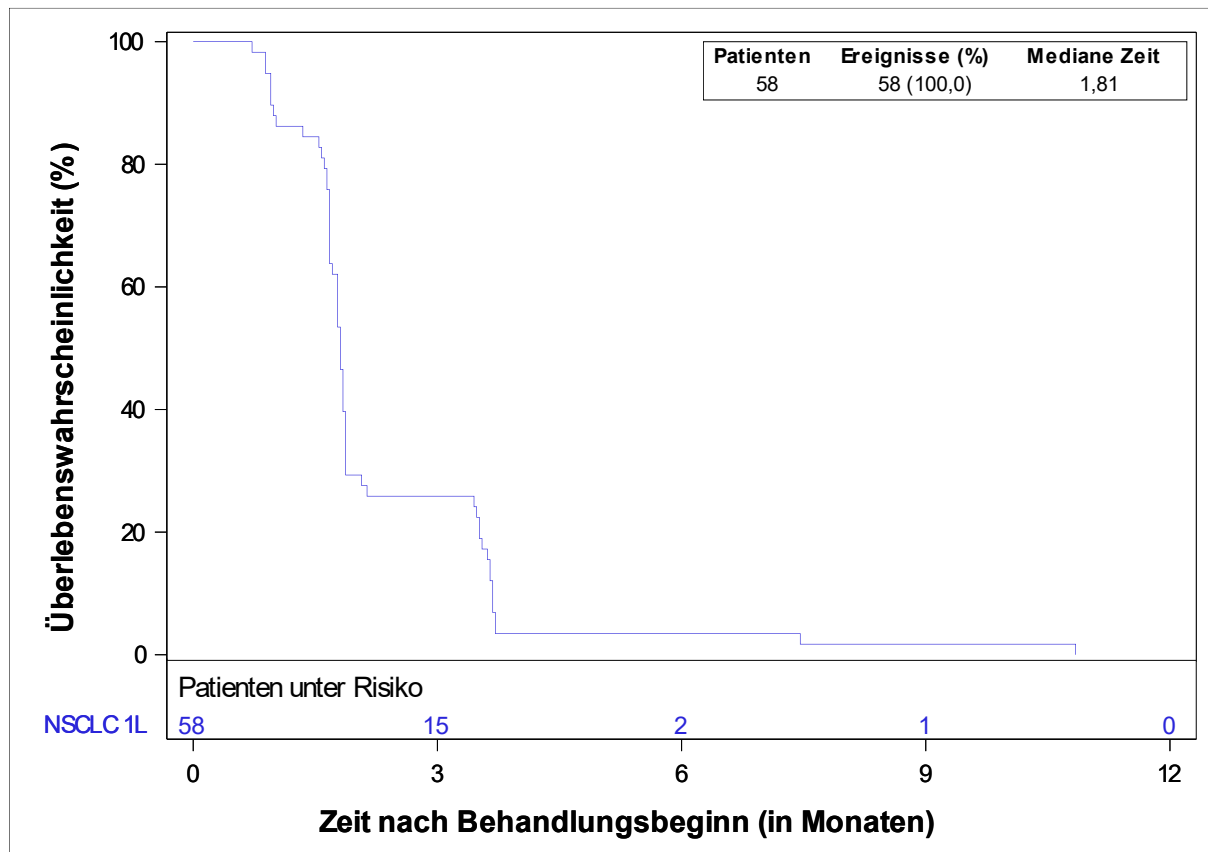


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des Zyklus 1, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d. h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des Zyklus 1 vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus. Die Symptomatik wurde anhand der folgenden Variablen bewertet: • Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte) in den Scores der jeweiligen Symptomskalen. • Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse). Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als MID angesehen, zusätzlich wird als ergänzende Analyse eine Veränderung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline dargestellt. Eine anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: 15 Punkte) gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte). Eine anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: 15 Punkte) gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte). Die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores. Die mediane Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Daten Cut-off kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für

Studie	Operationalisierung
	zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgenden genannten Ereignisse früher eintrat: • Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, • Datum der letzten Bewertung nach Baseline, • Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde. Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten [ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte]). Diese Daten werden mittels Bar Chart für jede Symptomskala grafisch dargestellt. Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet [37]: • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. Die Symptomatik wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen.
	EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimal Important Difference); MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement

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

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

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

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung; weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Es wiesen 53 Patienten von 69 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (N' = 53; N = 69) auf. Zu Baseline betrug die Compliance-Rate entsprechend 76,8%.

Patienten, welche über einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert verfügten, erzielten bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte eine Rücklaufquote von durchgängig mindestens 70% mit Ausnahme der (letzten regulären) Visite zum Zyklus 37 und der Visite zum Ende der Behandlung. Die Compliance-Rate und die Rücklaufquote sind in Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62 zusammengefasst.

Tabelle 4-61: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	421/500 (84,2)
Compliance-Rate^b pro geplante Visite	
Baseline	53/69 (76,8)
Zyklus 3, Tag 1	46/69 (66,7)
Zyklus 5, Tag 1	45/69 (65,2)
Zyklus 7, Tag 1	43/69 (62,3)
Zyklus 9, Tag 1	41/69 (59,4)
Zyklus 11, Tag 1	38/69 (55,1)
Zyklus 13, Tag 1	32/69 (46,4)
Zyklus 16, Tag 1	27/69 (39,1)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 19, Tag 1	23/69 (33,3)
Zyklus 22, Tag 1	18/69 (26,1)
Zyklus 25, Tag 1	17/69 (24,6)
Zyklus 28, Tag 1	13/69 (18,8)
Zyklus 31, Tag 1	8/69 (11,6)
Zyklus 34, Tag 1	3/69 (4,3)
Zyklus 37, Tag 1	1/69 (1,4)
Visite zum Ende der Behandlung	13/69 (18,8)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird. b: Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set).	

Tabelle 4-62: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	421/500 (84,2)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite	
Baseline	53/53 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	46/52 (88,5)
Zyklus 5, Tag 1	45/51 (88,2)
Zyklus 7, Tag 1	43/50 (86,0)
Zyklus 9, Tag 1	41/46 (89,1)
Zyklus 11, Tag 1	38/42 (90,5)
Zyklus 13, Tag 1	32/41 (78,0)
Zyklus 16, Tag 1	27/36 (75,0)
Zyklus 19, Tag 1	23/31 (74,2)
Zyklus 22, Tag 1	18/23 (78,3)
Zyklus 25, Tag 1	17/21 (81,0)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28, Tag 1	13/16 (81,3)
Zyklus 31, Tag 1	8/9 (88,9)
Zyklus 34, Tag 1	3/3 (100,0)
Zyklus 37, Tag 1	1/2 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	13/24 (54,2)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren.	

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

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

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

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

- Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30.
- Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen.
- Grafische Darstellung der Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse).

Analysen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, die Kaplan-Meier-Kurven beider Ereigniszeitanalysen, die Tabellen der Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline, die Tabellen mit dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung sowie die zusammenfassende Statistik werden ergänzend im Anhang 4-I dargestellt.

Zusätzlich wird für alle Analysen basierend auf der MID eine ergänzende Analyse mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten dargestellt. Für den EORTC QLQ-C30 liegt mit der MID von ≥ 10 Punkten ein validierter und international akzeptierter Schwellenwert vor, ein Schwellenwert von ≥ 15 Punkten ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend wissenschaftlich begründet. Für den G-BA entspricht in der Beurteilung der Validität innerhalb eines aktuellen Verfahrens in der Onkologie [63] eine Responderschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 der bisher akzeptierten Responderschwelle und wird von diesem als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responderschwelle von 15% (entspricht 15 Punkten) betrachtet. Die Analysen mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten werden daher ergänzend in Anhang 4-J und Anhang 4-L dargestellt.

Bei der Bewertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, die Werte zwischen 0 und 100 annehmen, ist zu beachten, dass niedrige Werte eine schwache Symptomatik anzeigen. Für die Symptomskalen bedeutet damit eine Abnahme des Scores eine Verbesserung der Symptomatik.

Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten erfasst die ökonomischen Auswirkungen der Erkrankung. Letztere sind nicht Gegenstand der Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zur Skala Finanzielle Schwierigkeiten im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

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

Tabelle 4-63: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Symptomatik in Anhang 4-I und Anhang 4-K

Analyse	NSCLC 1L
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-132 (Anhang) bis Tabelle 4-139 (Anhang)
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-131 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-140 (Anhang) bis Tabelle 4-147 (Anhang)
	Abbildung 4-59 (Anhang) bis Abbildung 4-74 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-71
	Abbildung 4-43 (Anhang) bis Abbildung 4-58 (Anhang)

Analyse	NSCLC 1L
Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung	Tabelle 4-148 (Anhang) bis Tabelle 4-155 (Anhang)
	Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-23 (ungerade Zahlen)
Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse)	Tabelle 4-156 (Anhang) bis Tabelle 4-163 (Anhang)
	Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-24 (gerade Zahlen)
Ergänzende Analysen mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten	Anhang 4-J
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.	

Symptomlast zu Baseline gemäß den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast (Angaben als Mittelwert [STD], Anhang 4-I5), [64]: Fatigue (40,0 [26,98]), Schmerzen (30,5 [29,00]), Übelkeit und Erbrechen (9,4 [18,64]) sowie Dyspnoe (29,6 [31,12]) gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [64].

4.3.2.3.3.4.1 Symptomskala Fatigue – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Fatigue berichten 20 Patienten (37,7%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 8 Patienten (15,1%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen über die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. In den meisten Fällen war der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung deutlich geringer.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Fatigue.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Fatigue		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		20 (37,7)
Zensierte Patienten, n (%)		33 (62,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [9,20; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		8 (15,1)
Zensierte Patienten, n (%)		45 (84,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

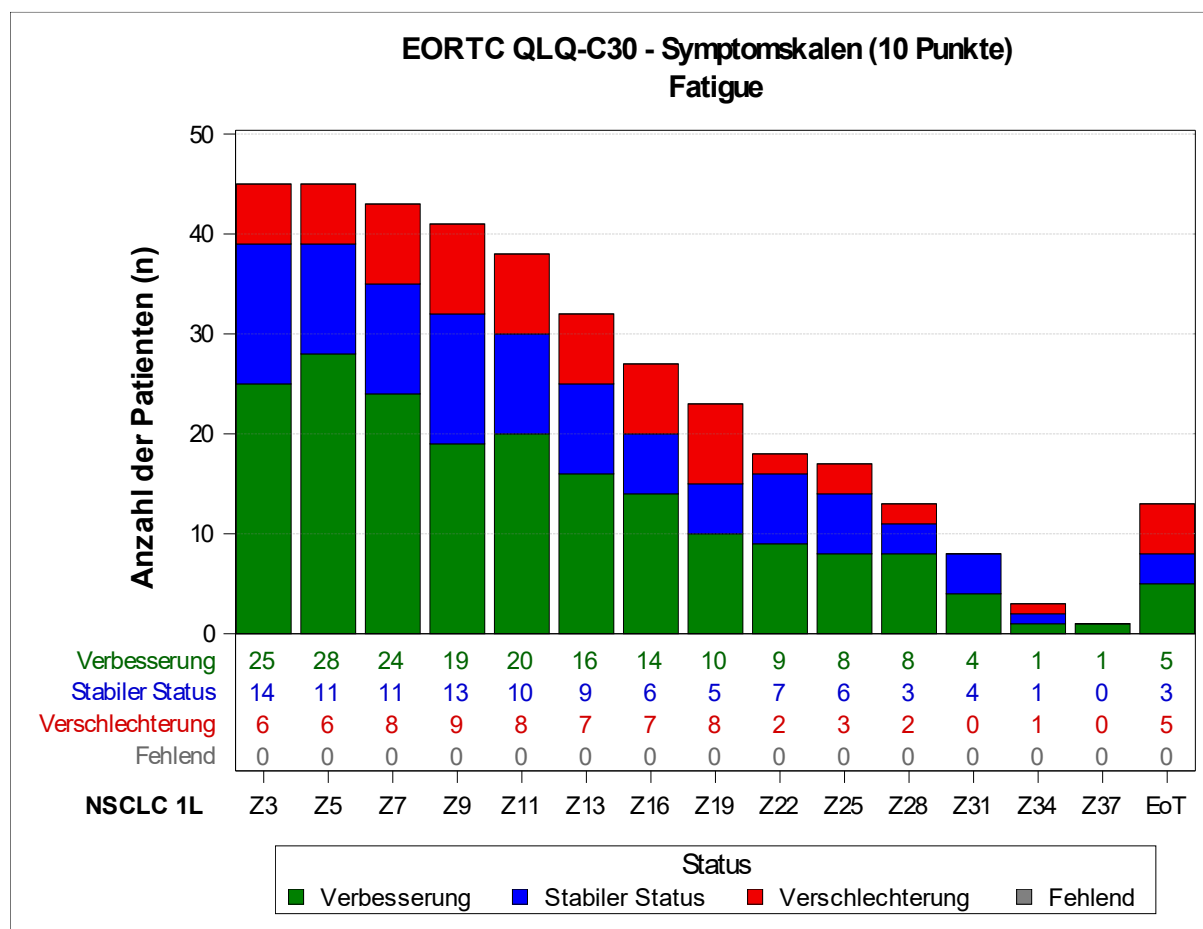


Abbildung 4-9: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set* – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

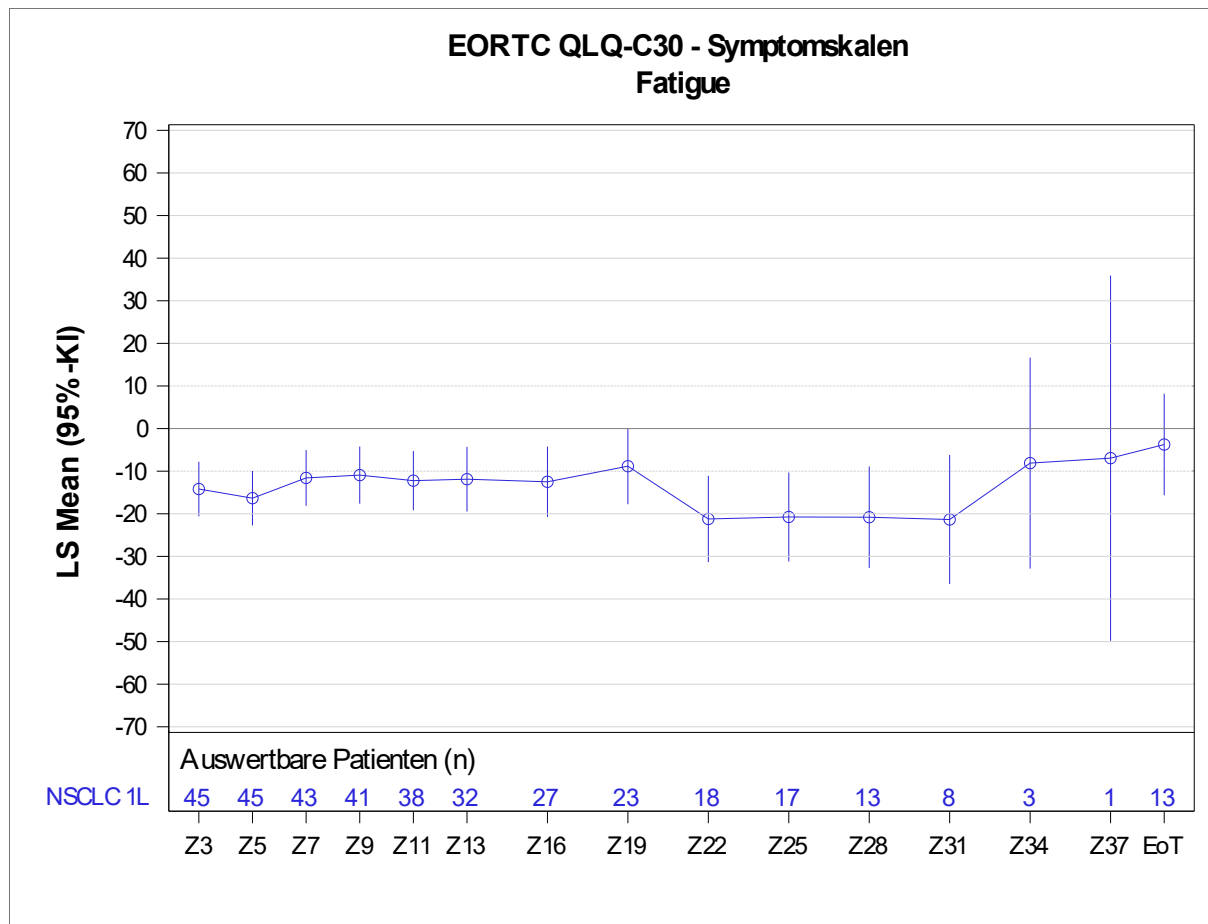


Abbildung 4-10: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.4.2 Symptomskala Schmerzen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Schmerzen berichten 17 Patienten (32,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 6 Patienten (11,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten mehr als drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline bis auf Zyklus 34, in welchem je 1 Patient von insgesamt 3 Patienten eine Verbesserung, einen stabilen Status bzw. eine Verschlechterung hatte. Das Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung war über alle auswertbaren Behandlungszyklen mit mindestens 10 Patienten deutlich zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich mit Ausnahme des Zyklus 34, in welchem es nur drei auswertbare Patienten gab, zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Schmerzen.

Tabelle 4-65 Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)	36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,24; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)	47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.	

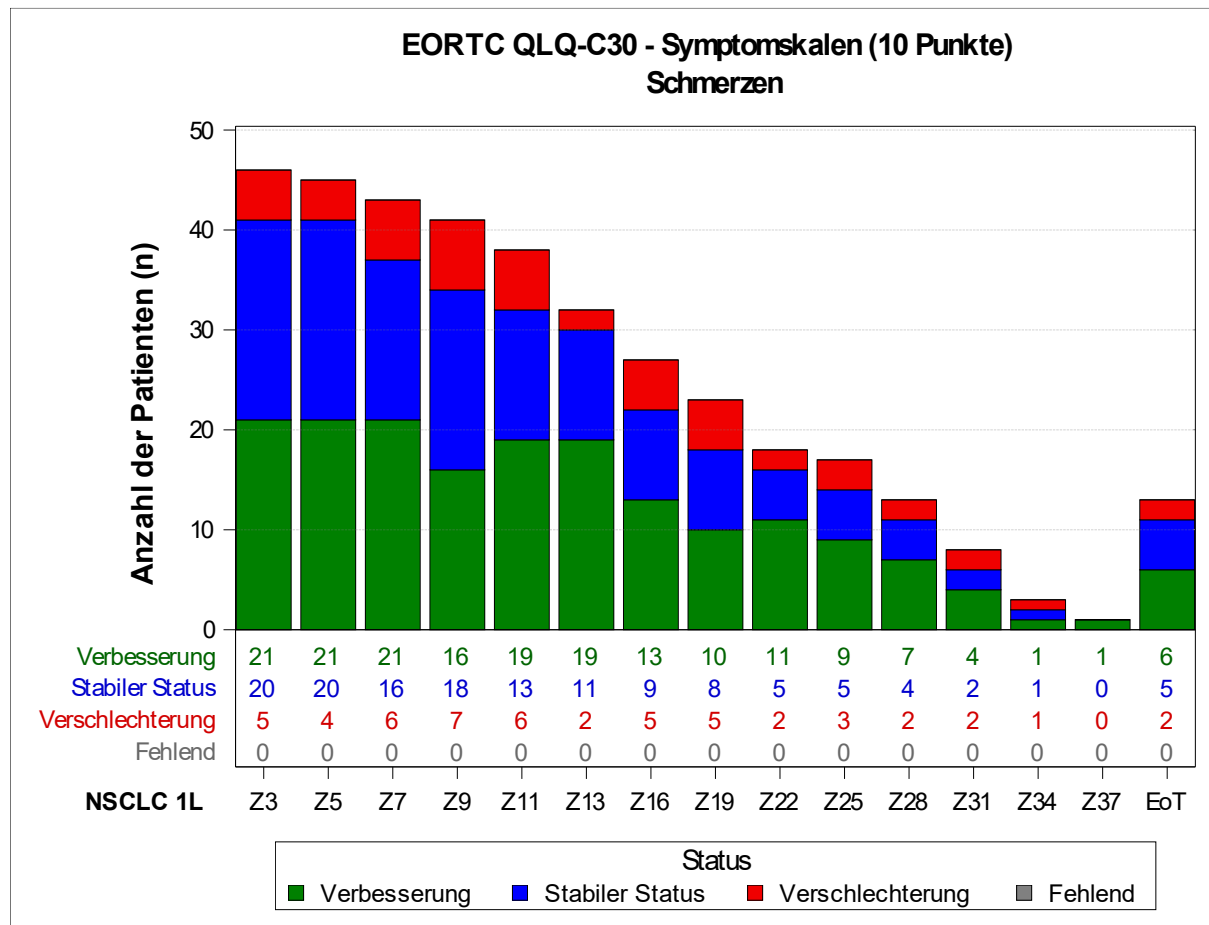


Abbildung 4-11: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set* – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

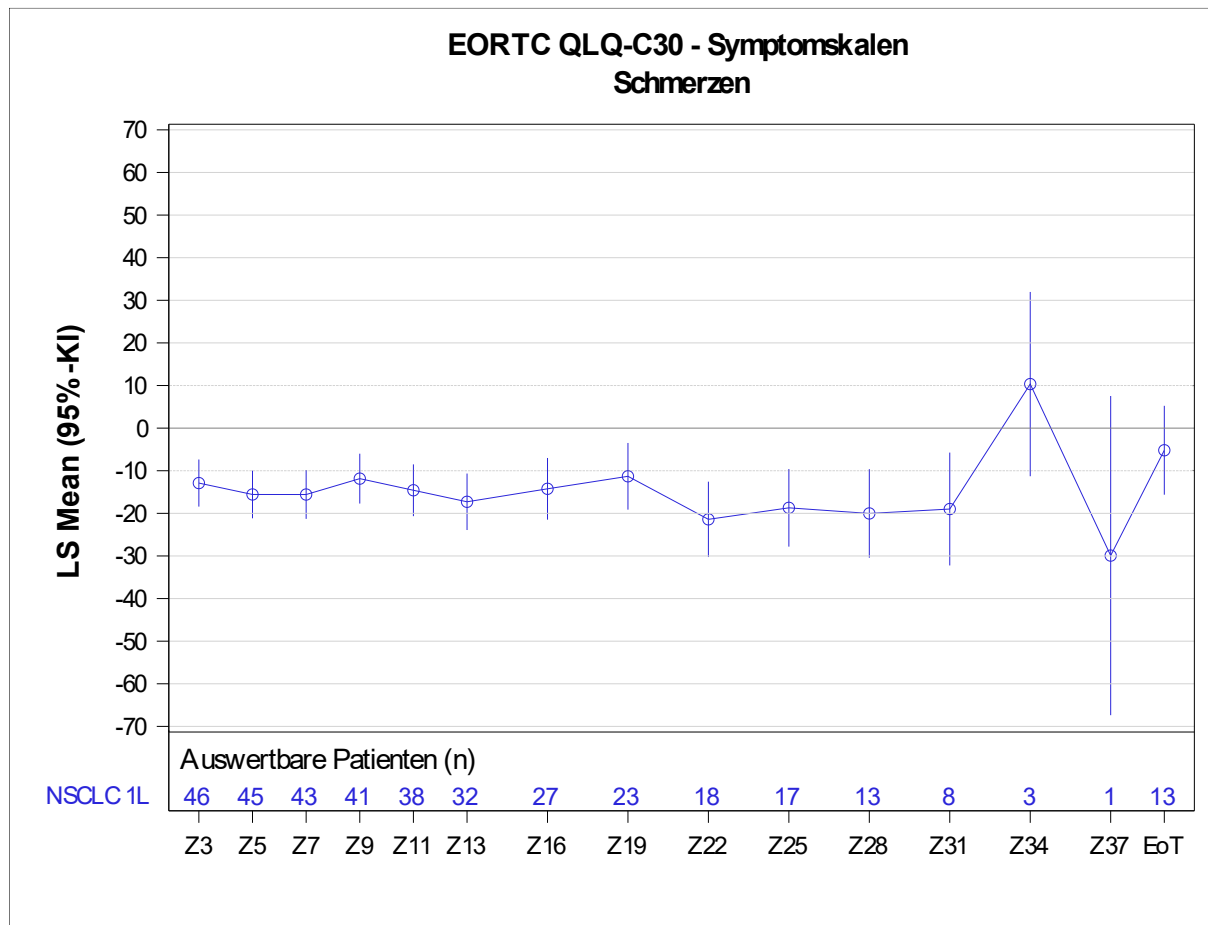


Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.4.3 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichten 11 Patienten (20,8%) eine klinisch relevante Verbesserung, dem gegenüber stehen nur 2 Patienten (3,8%), die eine klinische relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mehr als drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder einen stabilen Status gegenüber Baseline. Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung machten meist sogar weniger als 10% aus. Das prozentuale Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den

Patienten mit Verschlechterung war in auswertbaren Behandlungszyklen mit mehr als 10 Patienten sehr deutlich zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine leichte Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (20,8)
Zensierte Patienten, n (%)	42 (79,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (3,8)
Zensierte Patienten, n (%)	51 (96,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.	

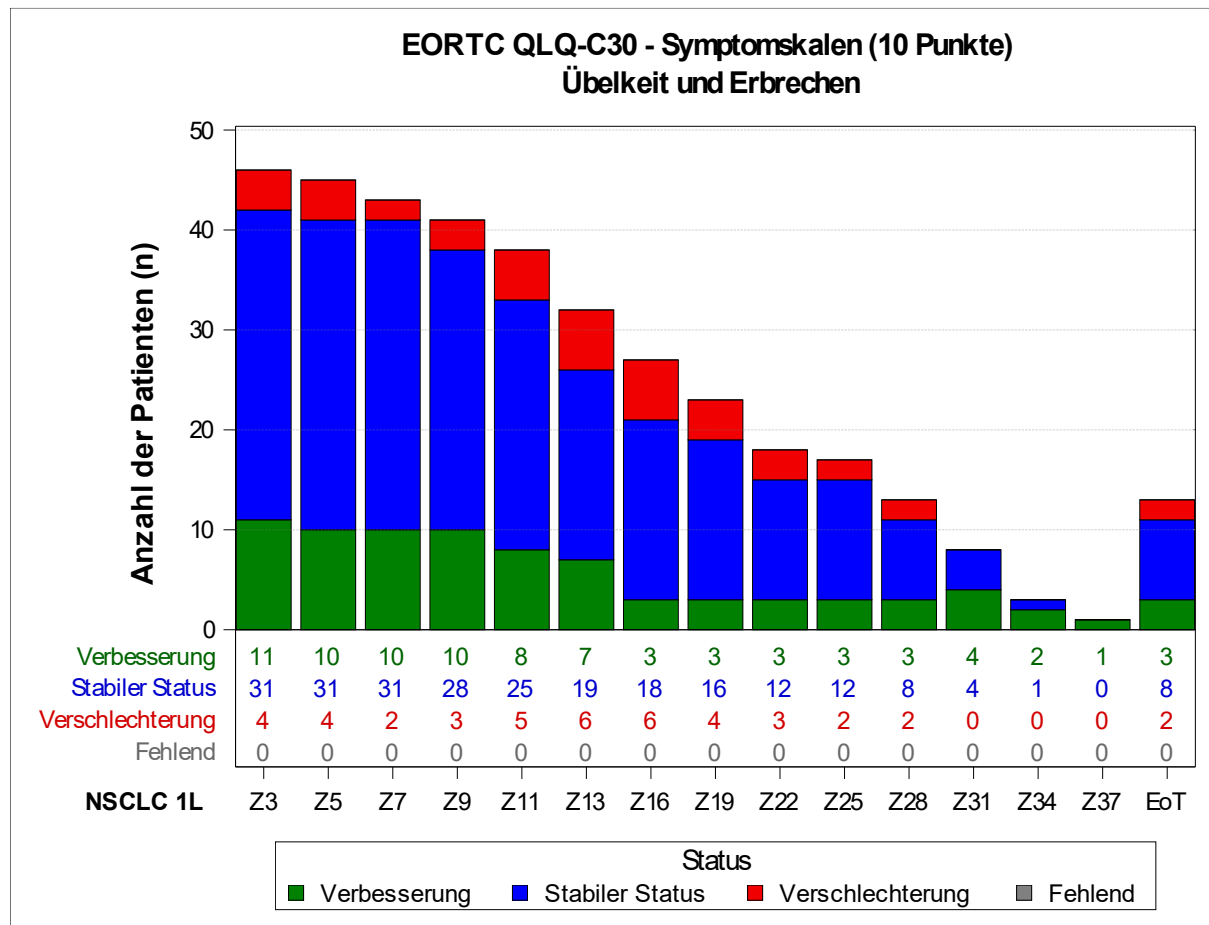


Abbildung 4-13: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set* – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

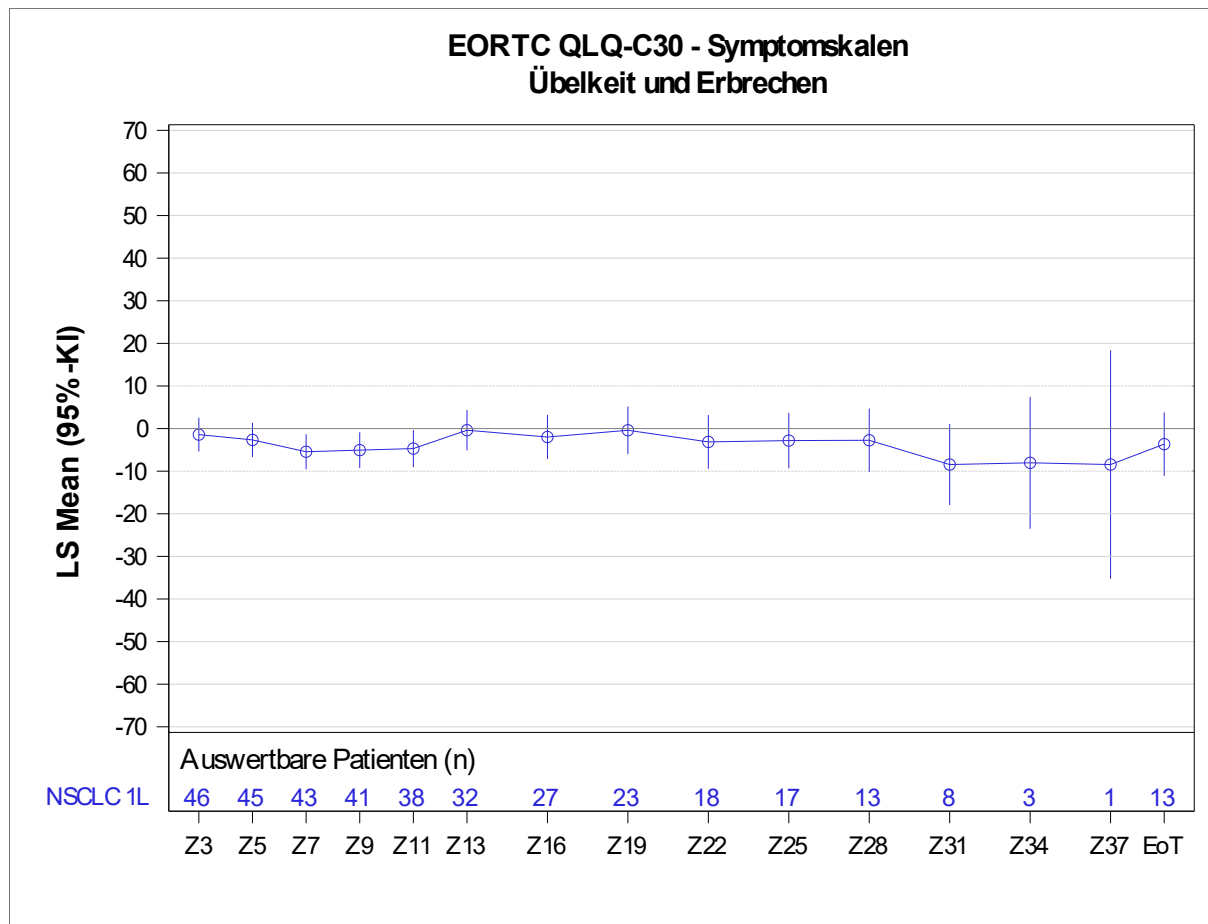


Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.4.4 Symptomskala Dyspnoe – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Dyspnoe berichten 17 Patienten (32,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung. Eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtet nur 1 Patient (1,9%).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen meist mehr als 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Ab Zyklus 25 gab es keinen Patienten, welcher eine klinisch relevante Verschlechterung berichtete. Zu allen Zyklen berichteten nur sehr wenige Patienten von einer Verschlechterung, in Zyklus 25, 28 und 31 berichtete kein Patient von einer Verschlechterung.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf Zyklus 37 (1 Patient) zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Dyspnoe.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Dyspnoe		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		1 (1,9)
Zensierte Patienten, n (%)		52 (98,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

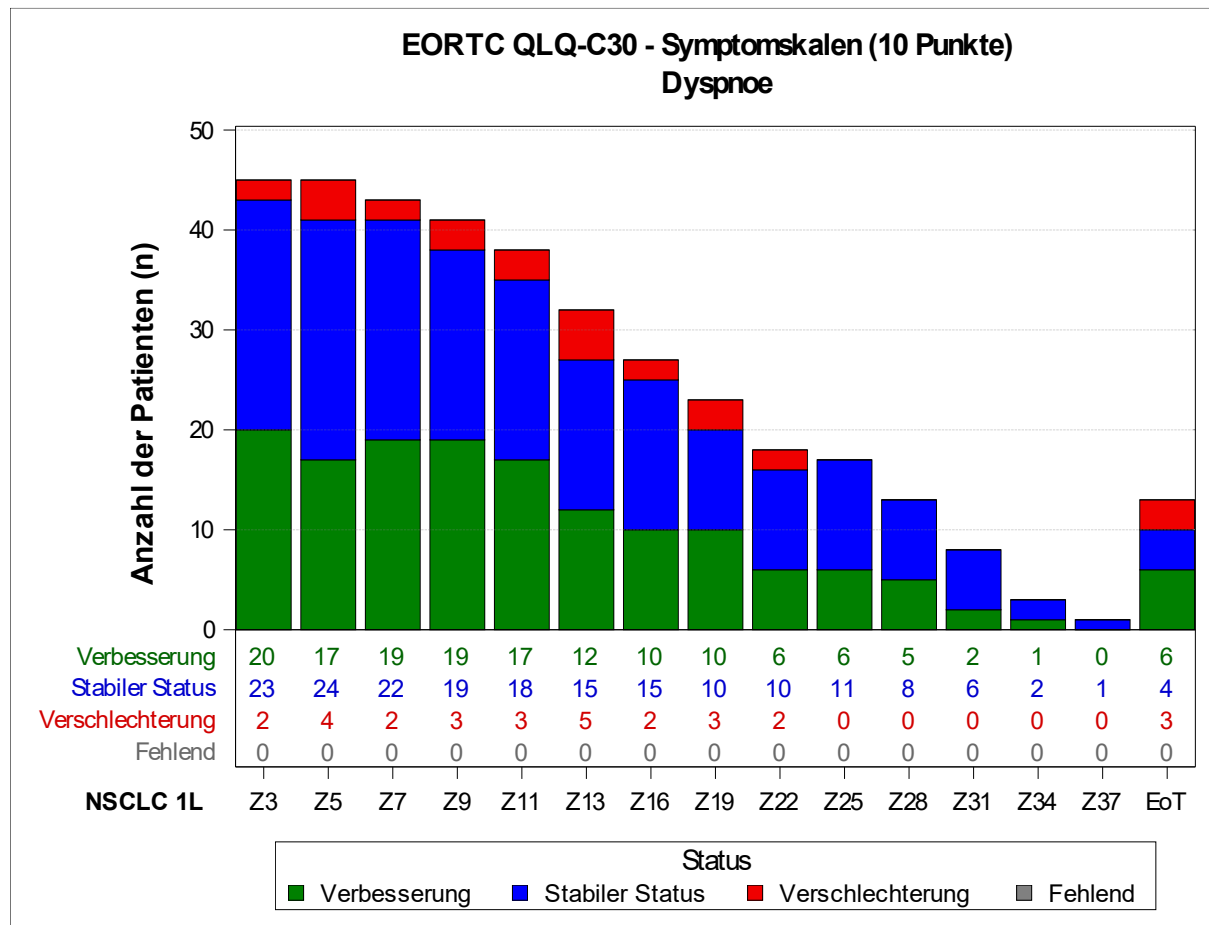


Abbildung 4-15: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

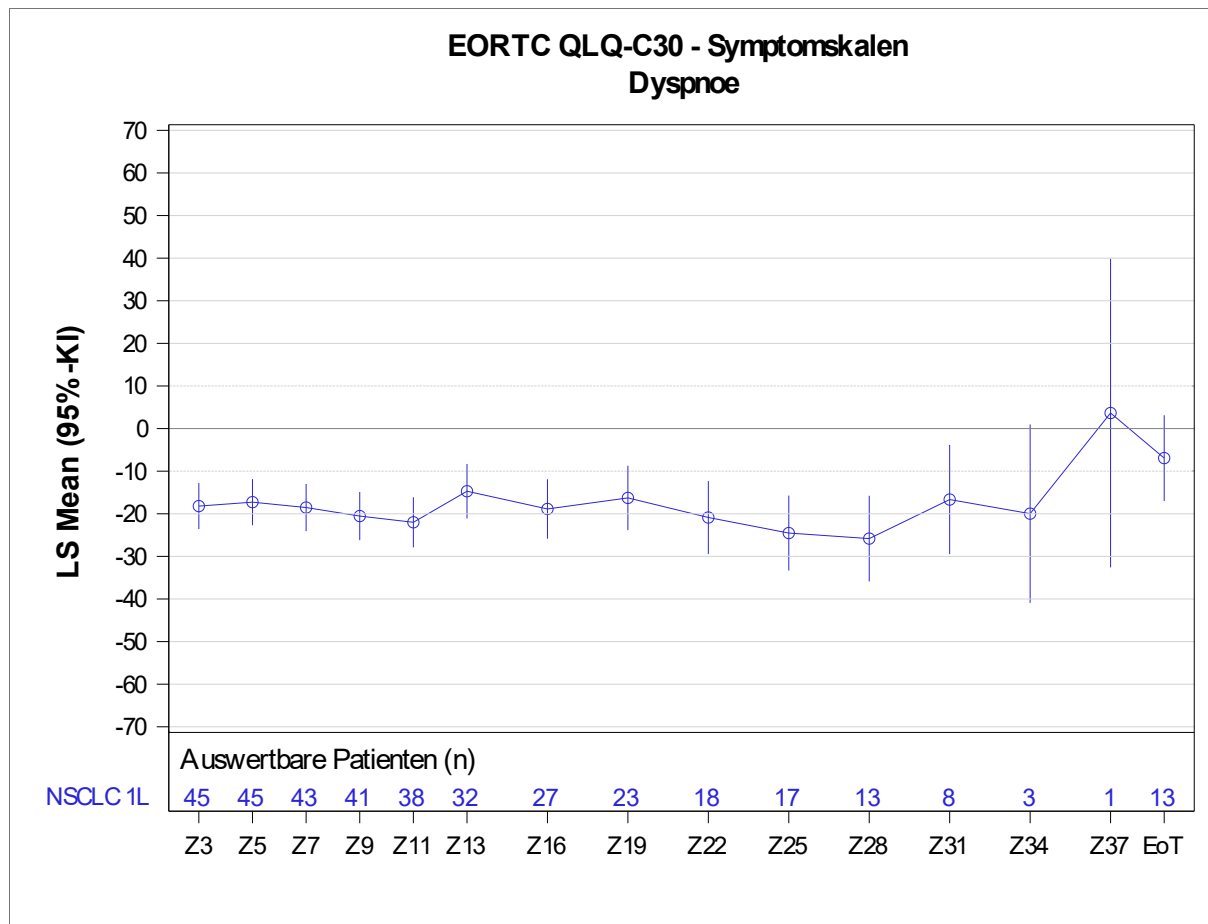


Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

4.3.2.3.3.4.5 Symptomskala Schlaflosigkeit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichten 17 Patienten (32,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 3 Patienten (5,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mindestens vier Fünftel eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. In den meisten Fällen betrug der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung weniger als 10%. Das prozentuale Verhältnis der Patienten war deutlich zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung, beginnend mit Zyklus 5 sinkt der Anteil mit Patienten mit einer Verschlechterung beständig.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf den Zyklus 34 (3 Patienten) eine Reduktion im Score und damit eine Verbesserung der Schlaflosigkeit.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Schlaflosigkeit		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [19,48; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)		50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

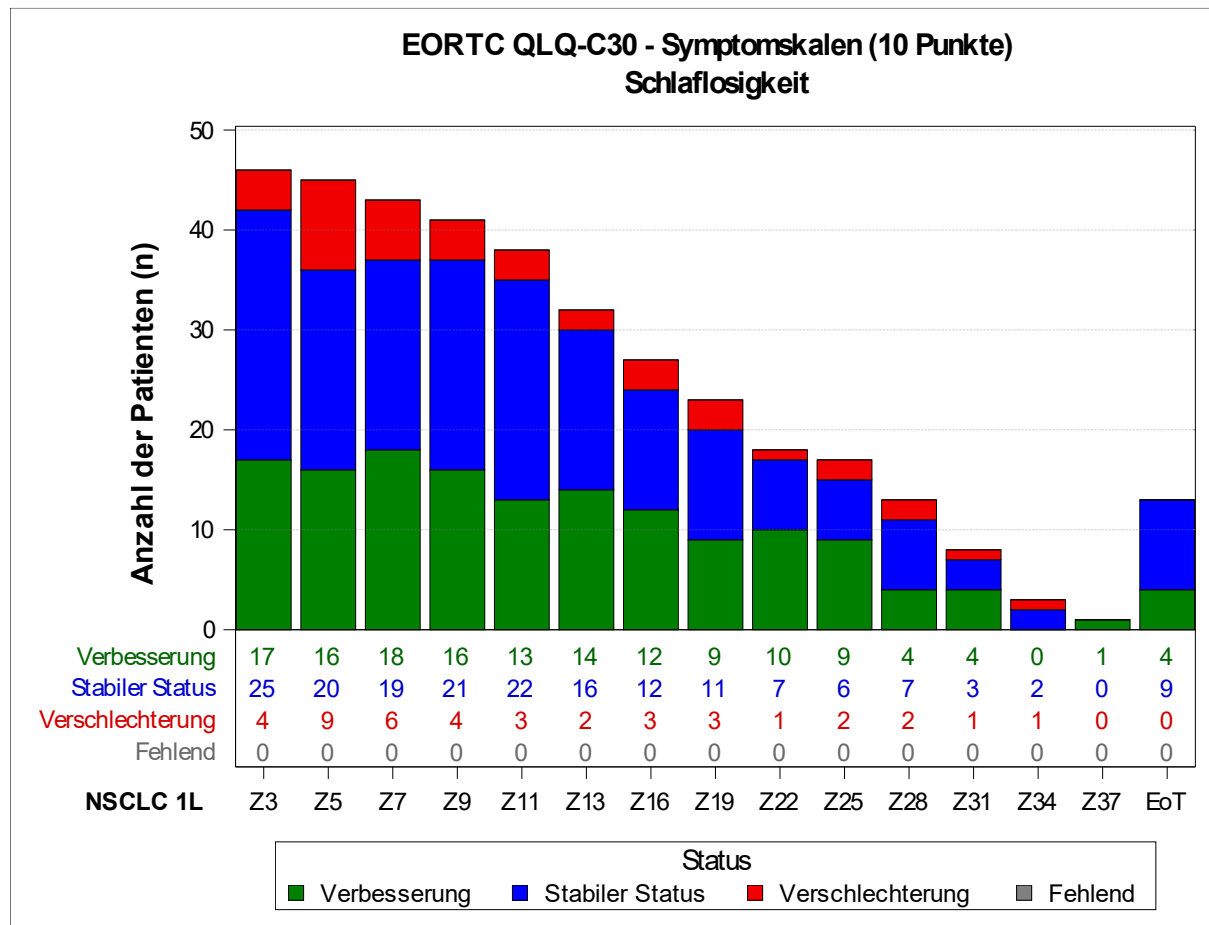


Abbildung 4-17: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

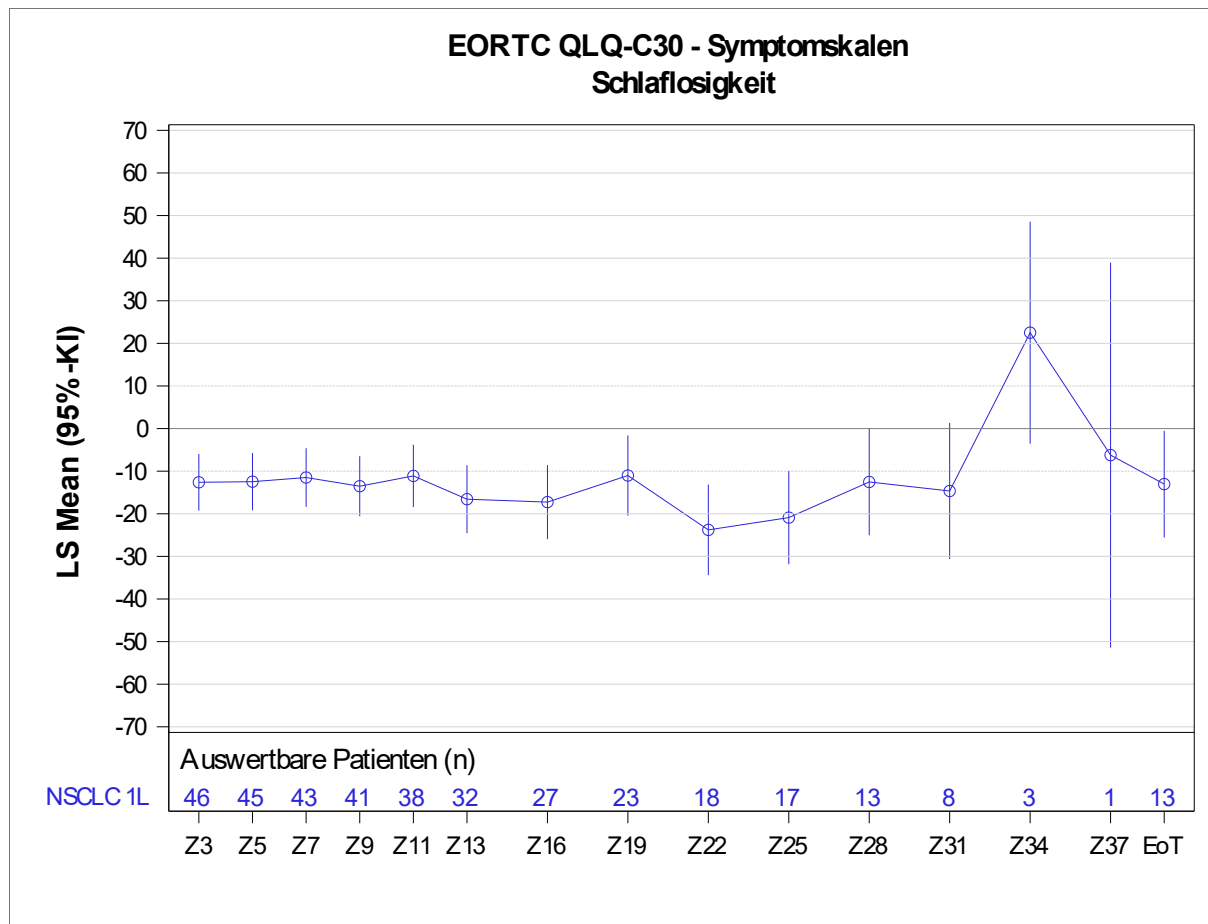


Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

4.3.2.3.3.4.6 Symptomskala Appetitverlust – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Appetitverlust berichten 10 Patienten (18,9%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 3 Patienten (5,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen weniger als ein Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, die anderen Patienten hatten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Zu allen Zyklen berichten deutlich mehr Patienten eine Verbesserung oder einen stabilen Status gegenüber Patienten mit einer Verschlechterung. In Zyklus 31, 34 und 37 wird keine Verschlechterung mehr berichtet.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung des Appetitverlustes.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Appetitverlust		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		10 (18,9)
Zensierte Patienten, n (%)		43 (81,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)		50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [27,40; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

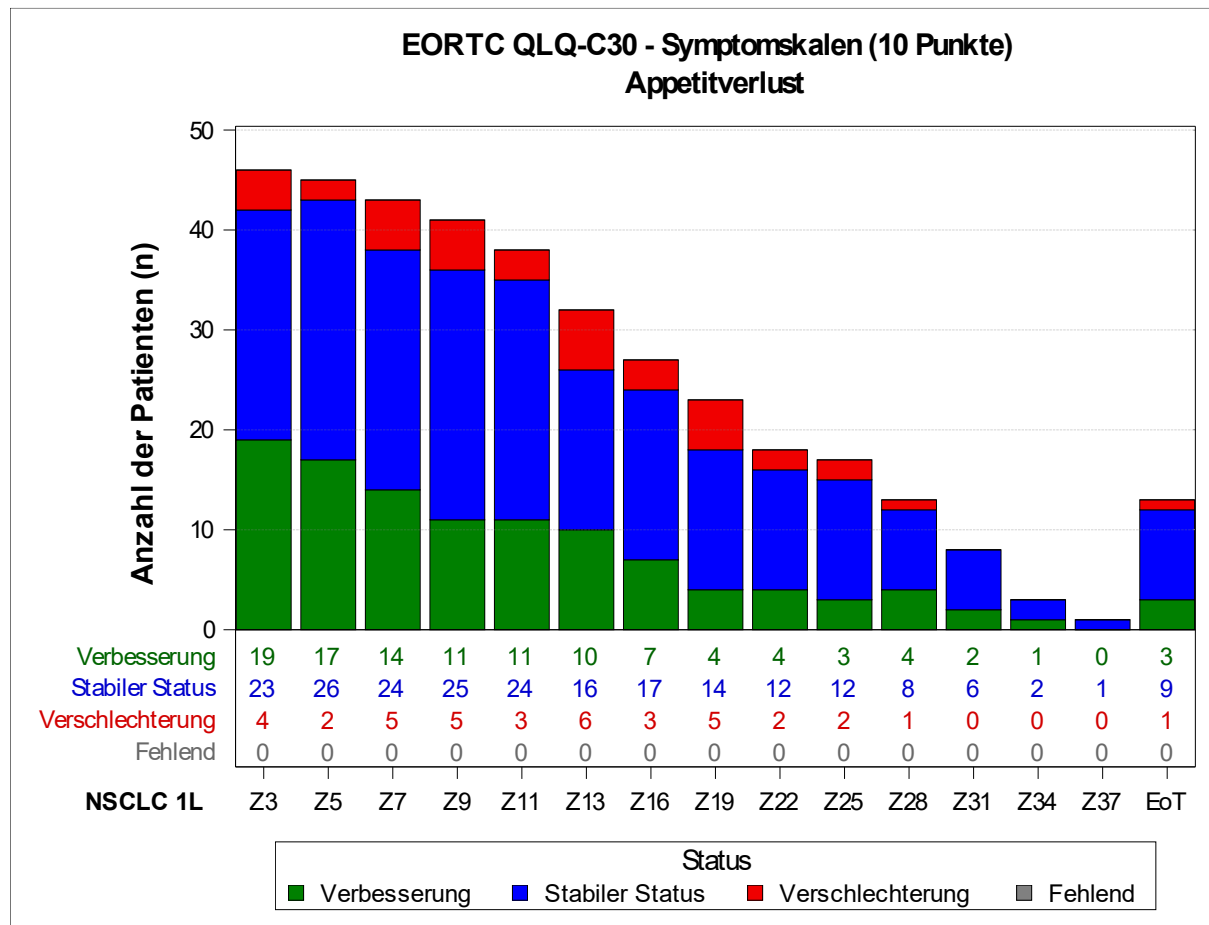


Abbildung 4-19: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

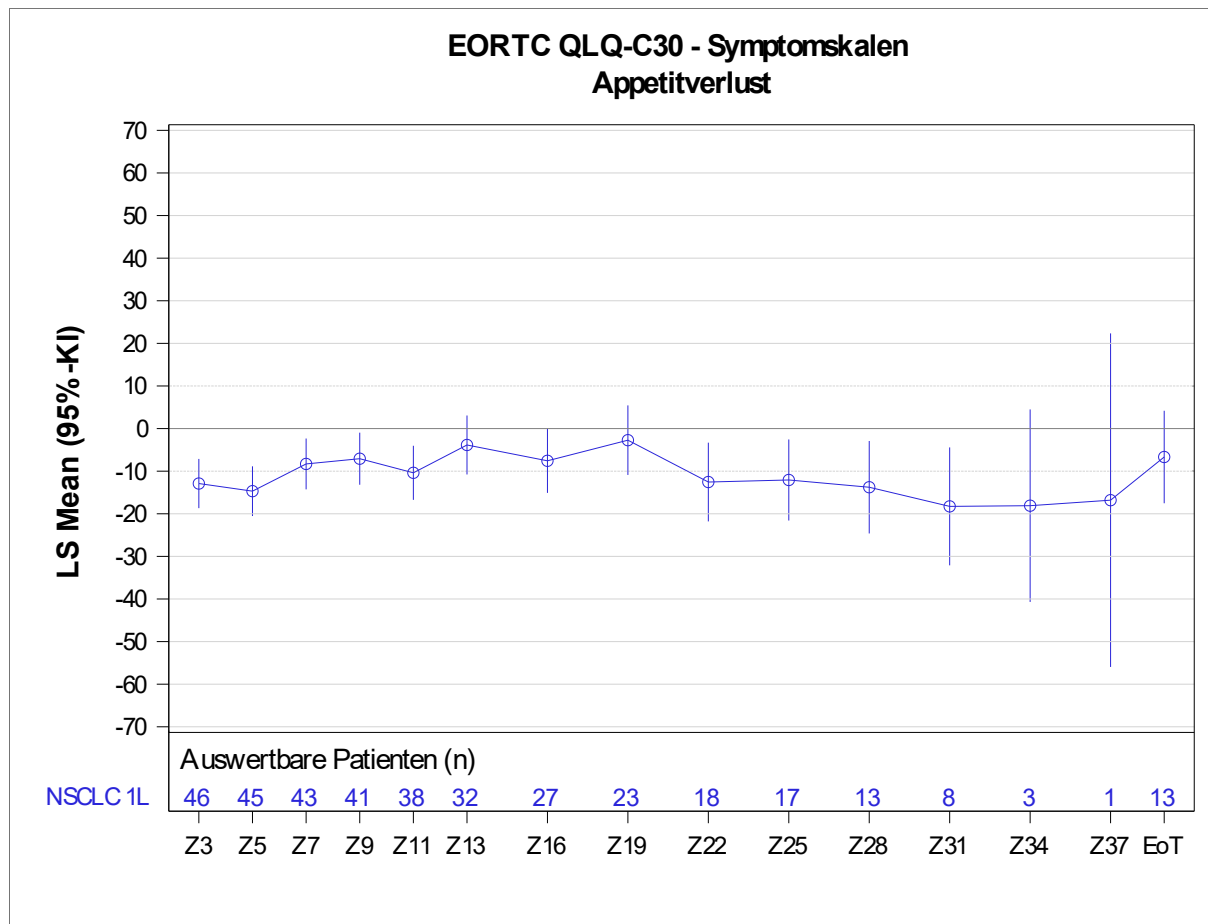


Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

4.3.2.3.3.4.7 Symptomskala Verstopfung – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Verstopfung berichten 6 Patienten (11,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 4 Patienten (7,5%) eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung.

Im Zeitverlauf war der Anteil an Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung berichten, in den ersten 4 Zyklen (Zyklus 3, 5, 7 und 9) höher als in den Folgezyklen. Dennoch hatten über den Zeitverlauf immer mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Zum Ende der Behandlung (Zyklus 31, 34 und 37) berichtet kein Patient mehr von einer Verschlechterung von Verstopfungen.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu Beginn (Zyklus 3 bis Zyklus 9) einen Anstieg und damit eine Verschlechterung von Verstopfungen, ab Zyklus 11 zeigte sich eine Reduktion und damit eine Verbesserung von Verstopfungen mit Ausnahme von Zyklus 34 (3 Patienten) und Zyklus 37 (1 Patient).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Verstopfung		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)		47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		4 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)		49 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

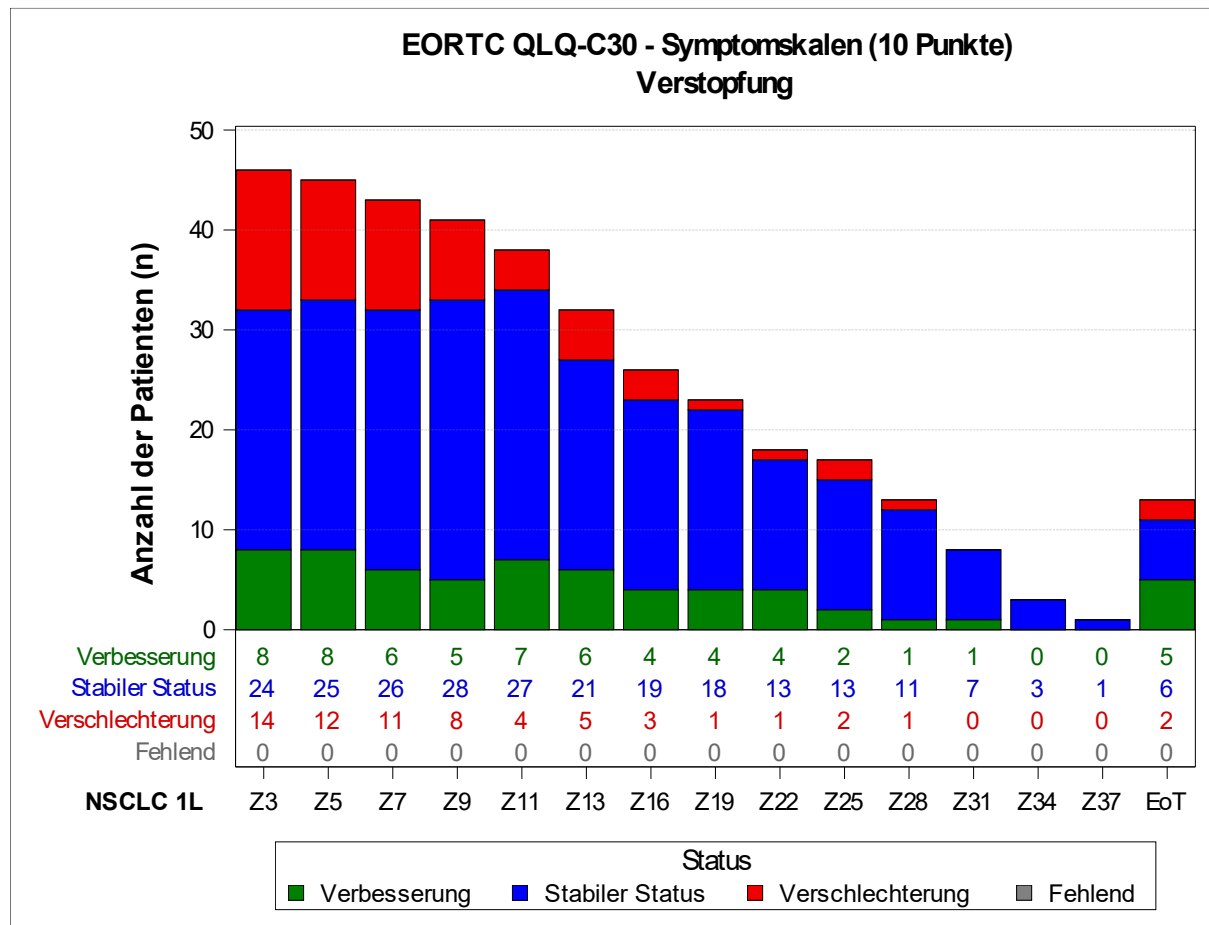


Abbildung 4-21: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

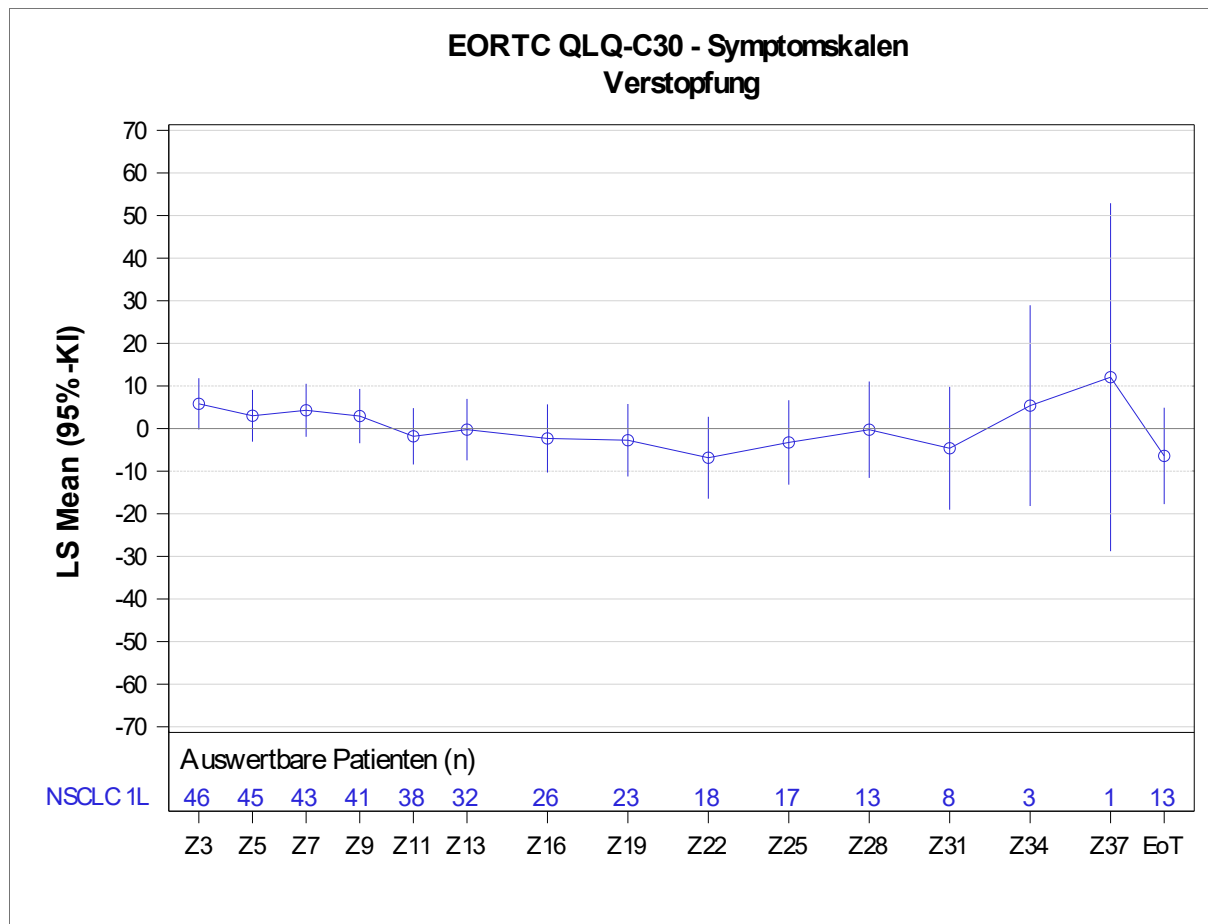


Abbildung 4-22: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.4.8 Symptomskala Diarrhö – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Diarrhö berichten 11 Patienten (20,8%) eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung im Vergleich zu 6 Patienten (11,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Zeitpunkte hinweg mehr als die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline, der überwiegende Anteil wies hierbei eine Stabilisierung auf. Es hatten meist doppelt so viele Patienten eine Verbesserung oder einen stabilen Status im Vergleich zu den Patienten mit Verschlechterung.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf die letzten Zeitpunkte ein Anstieg des Scores und damit eine Verschlechterung der Diarrhö.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)	47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [25,10; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (20,8)
Zensierte Patienten, n (%)	42 (79,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [23,26; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.	

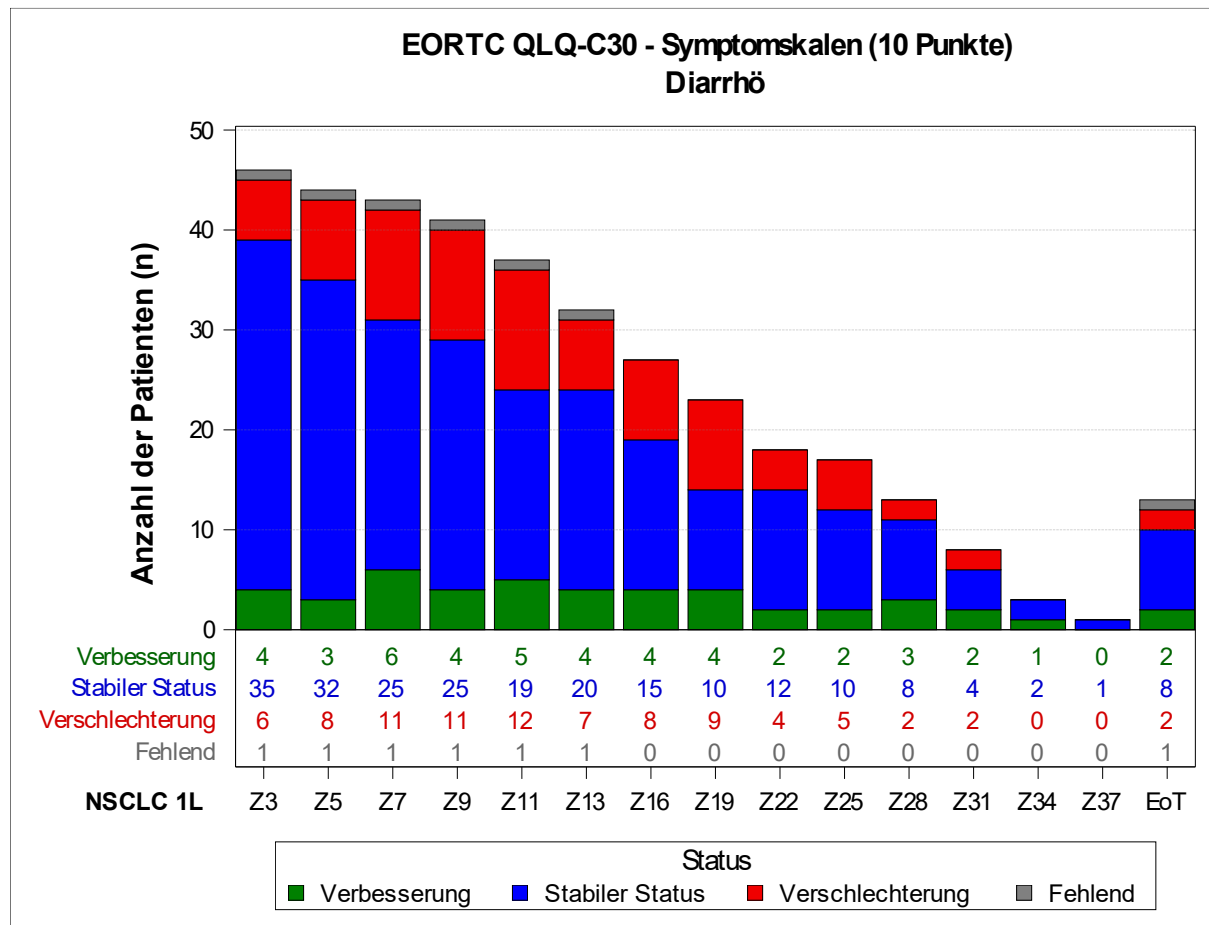


Abbildung 4-23: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

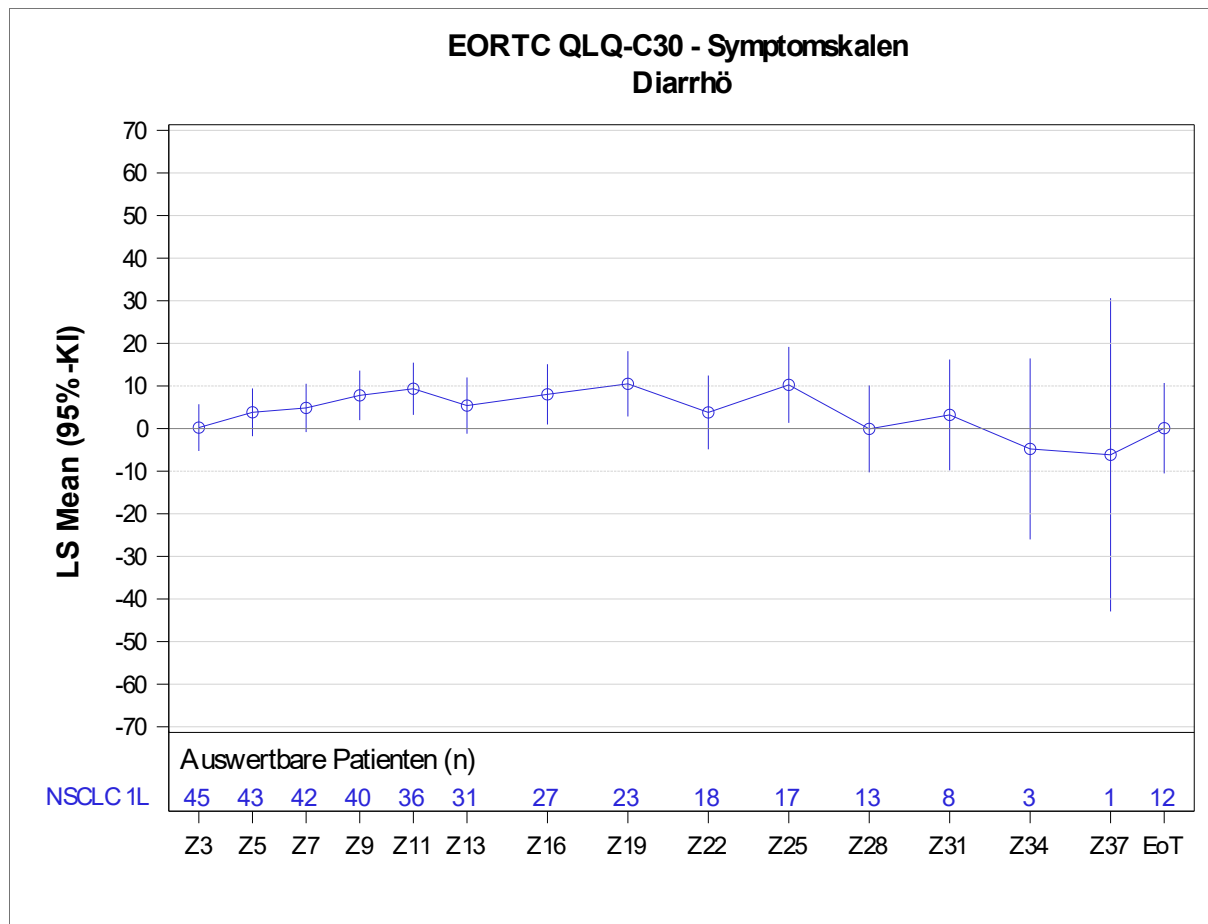


Abbildung 4-24: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

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

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitszustand und Funktionalität – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Gesundheitszustands und der Funktionalität – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Der Gesundheitszustand und die Funktionalität werden anhand der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des Zyklus 1, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d. h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des Zyklus 1 vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus. Der globale Gesundheitsstatus und die Funktionalität wurden anhand der folgenden Variablen bewertet: • Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte) gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte) in den Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen. • Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse). Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als MID angesehen, zusätzlich wird als ergänzende Analyse eine Veränderung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline dargestellt. Eine anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: 15 Punkte) gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte). Eine anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte (ergänzende Analyse: 15 Punkte) gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten (ergänzende Analyse: 15 Punkte). Die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.

Studie	Operationalisierung
	Die mediane Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Daten Cut-off kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgenden genannten Ereignisse früher eintrat: • Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, • Datum der letzten Bewertung nach Baseline, • Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde. Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten [ergänzende Analyse: ≥ 15 Punkte]). Diese Daten werden mittels Bar Chart für die Skala des globalen Gesundheitsstatus sowie für die Funktionsskalen grafisch dargestellt. Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet [37]: • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. Der globale Gesundheitsstatus und die Funktion wurden für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen.
	EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Funktion/den globalen Gesundheitsstatus in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung; weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Die Compliance-Rate und die Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 (Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62) aufgeführt und wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 bereits diskutiert.

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

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

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

- Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30.
- Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen.
- Grafische Darstellung der Veränderung der Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse).

Analysen bezüglich der Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, die Kaplan-Meier-Kurven beider Ereigniszeitanalysen, die Tabellen der Veränderung der jeweiligen Scores auf der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline, die Tabellen mit dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung sowie die zusammenfassende Statistik werden ergänzend im Anhang 4-K dargestellt.

Zusätzlich wird im Anhang 4-L für alle Analysen basierend auf der MID eine ergänzende Analyse mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten gezeigt.

Bei der Bewertung der Skalen des EORTC QLQ-C30 zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionen des EORTC QLQ-C30 (die Skalen nehmen Werte zwischen 0 und 100 an) ist zu beachten, dass höhere Werte einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere Funktionalität anzeigen. Für die Skala des globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen bedeutet damit ein Anstieg des Scores eine Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. eine bessere Funktionalität.

Ein Überblick über die Analysen zur Skala des globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsskalen findet sich in der folgenden Tabelle:

Analyse	NSCLC 1L
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-180 (Anhang) bis Tabelle 4-185 (Anhang)
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-131 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-186 (Anhang) bis Tabelle 4-191 (Anhang)
	Abbildung 4-151 (Anhang) bis Abbildung 4-162 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-79 (ungerade Zahlen)
	Abbildung 4-139 (Anhang) bis Abbildung 4-150 (Anhang)
Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung	Tabelle 4-192 (Anhang) bis Tabelle 4-197 (Anhang)
	Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-35 (ungerade Zahlen)
Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse)	Tabelle 4-198 (Anhang) bis Tabelle 4-203 (Anhang)
	Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-36 (gerade Zahlen)
Ergänzende Analysen mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten	Anhang 4-L
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter	

Analyse	NSCLC 1L
Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30	

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Baseline

Zu Baseline zeigte sich für die physische Funktion (Mittelwert: 74,3 STD: [24,75], Anhang 4-K5) eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [64].

4.3.2.3.3.5.1 Skala Globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala des globalen Gesundheitsstatus berichten 15 Patienten (28,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber nur 2 Patienten (3,8%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mehr als zwei Drittel der Patienten eine Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung betrug meist etwa die Hälfte aller Patienten. Das Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung war zu allen Zyklen deutlich zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf die Zyklen 34 (3 Patienten) und 37 (1 Patient) ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw.

Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)	38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (3,8)
Zensierte Patienten, n (%)	51 (96,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.	

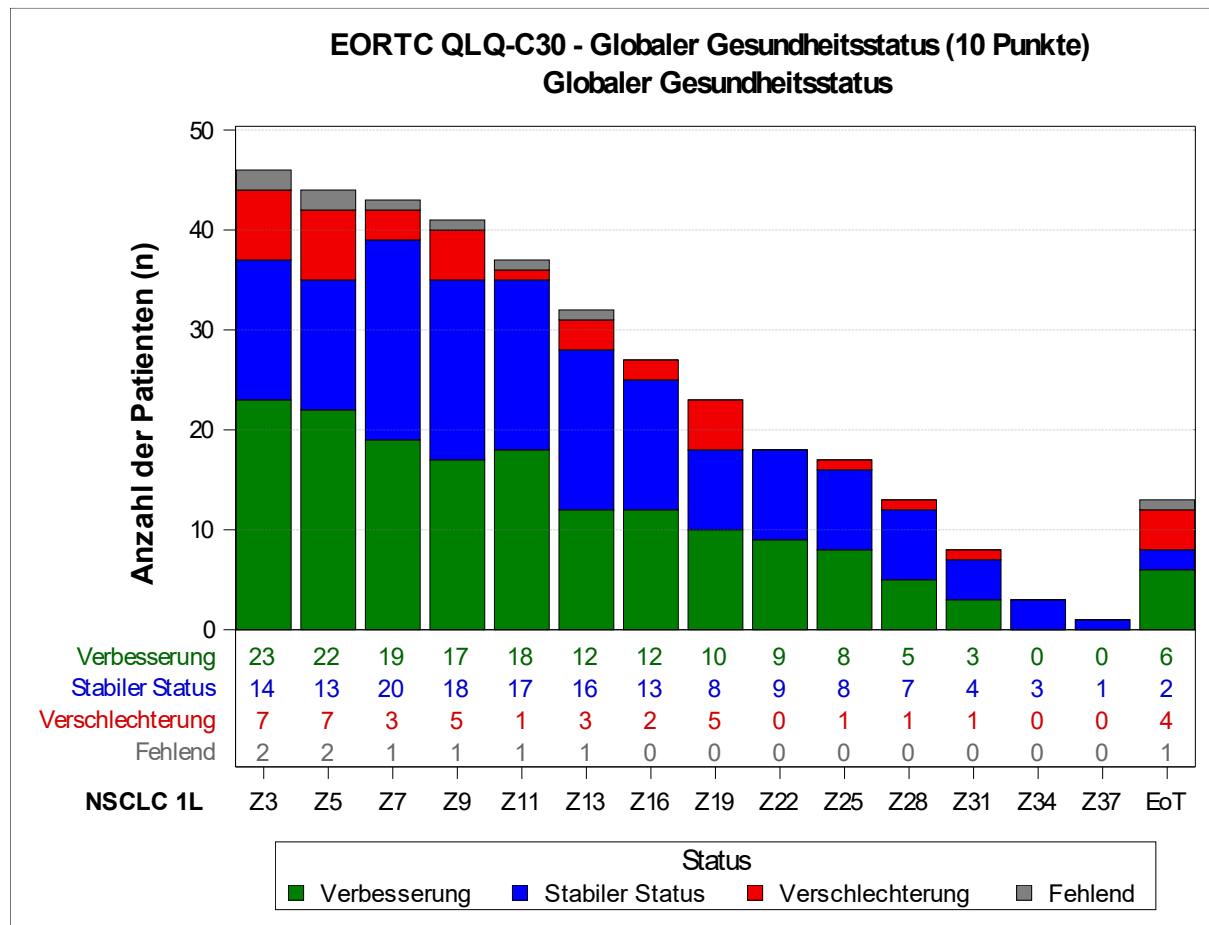


Abbildung 4-25: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

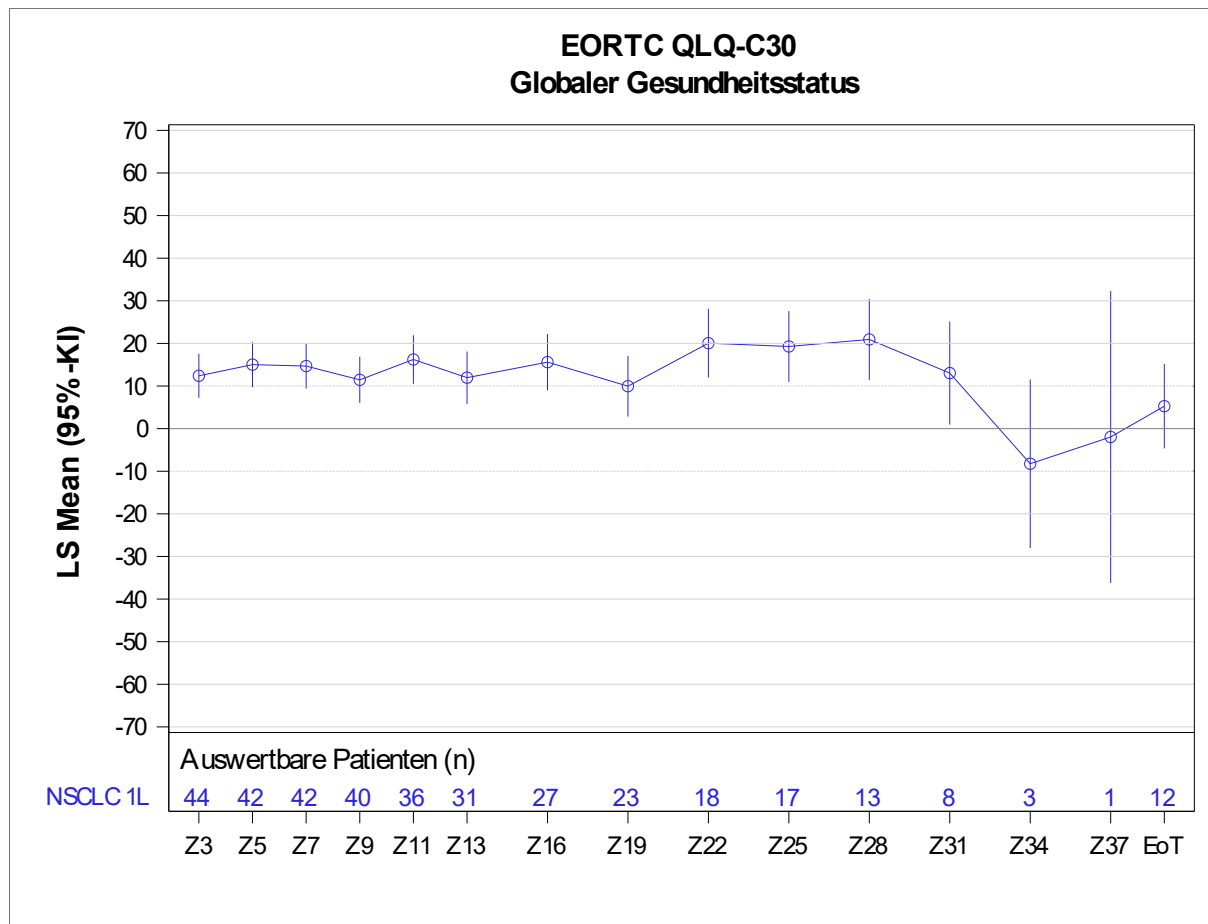


Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für den globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.5.2 Skala Physische Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der physischen Funktion berichten 14 Patienten (26,4%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 3 Patienten (5,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen bis auf die Visite zum Ende der Behandlung mehr als vier Fünftel eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Im Verhältnis berichten immer deutlich mehr Patienten über eine Verbesserung oder einen stabilen Status als über eine Verschlechterung.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung der physischen Funktion. Zu den meisten Zeitpunkten betrug die mittlere Veränderung mehr als die klinisch relevanten 10 Punkte.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Physische Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		14 (26,4)
Zensierte Patienten, n (%)		39 (73,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		30,29 [30,29; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)		50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [25,10; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

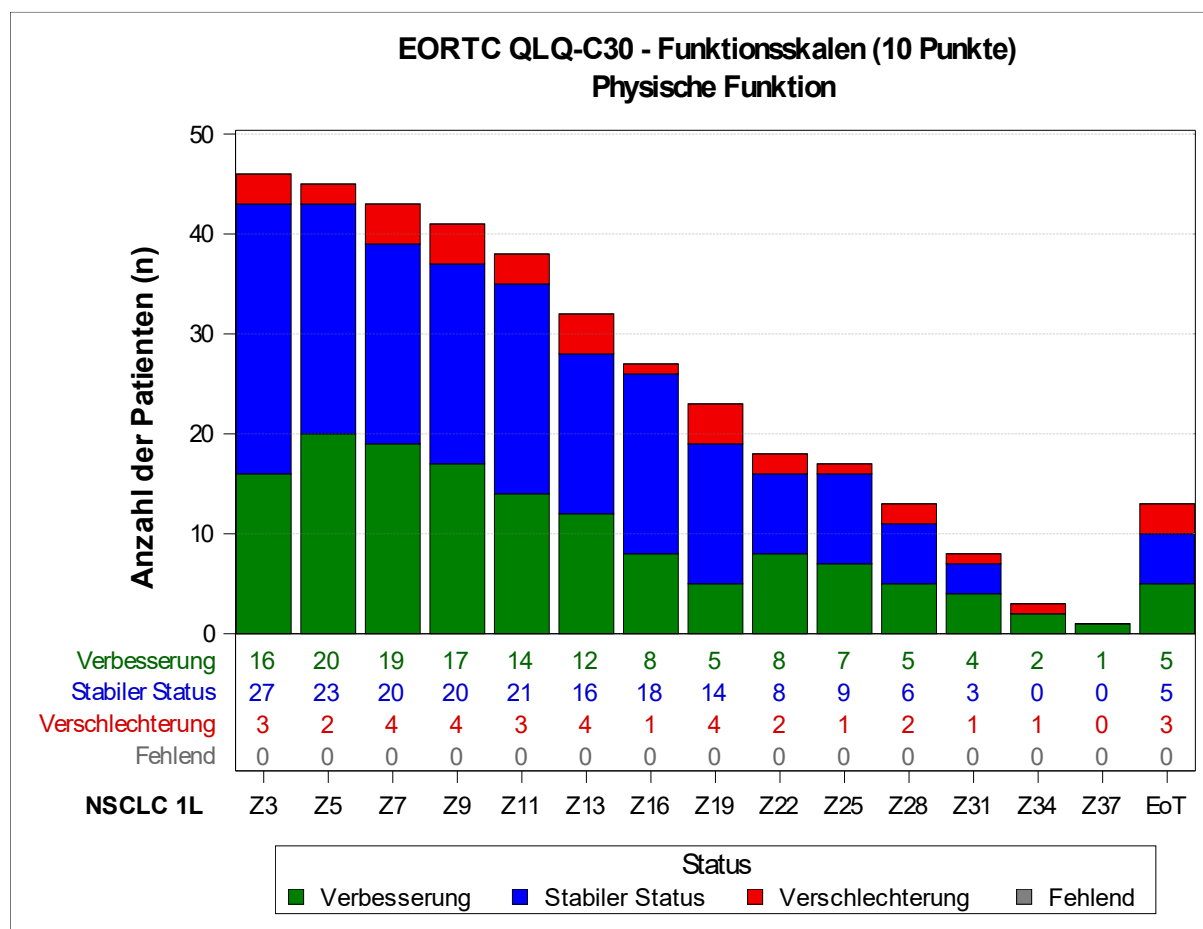


Abbildung 4-27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

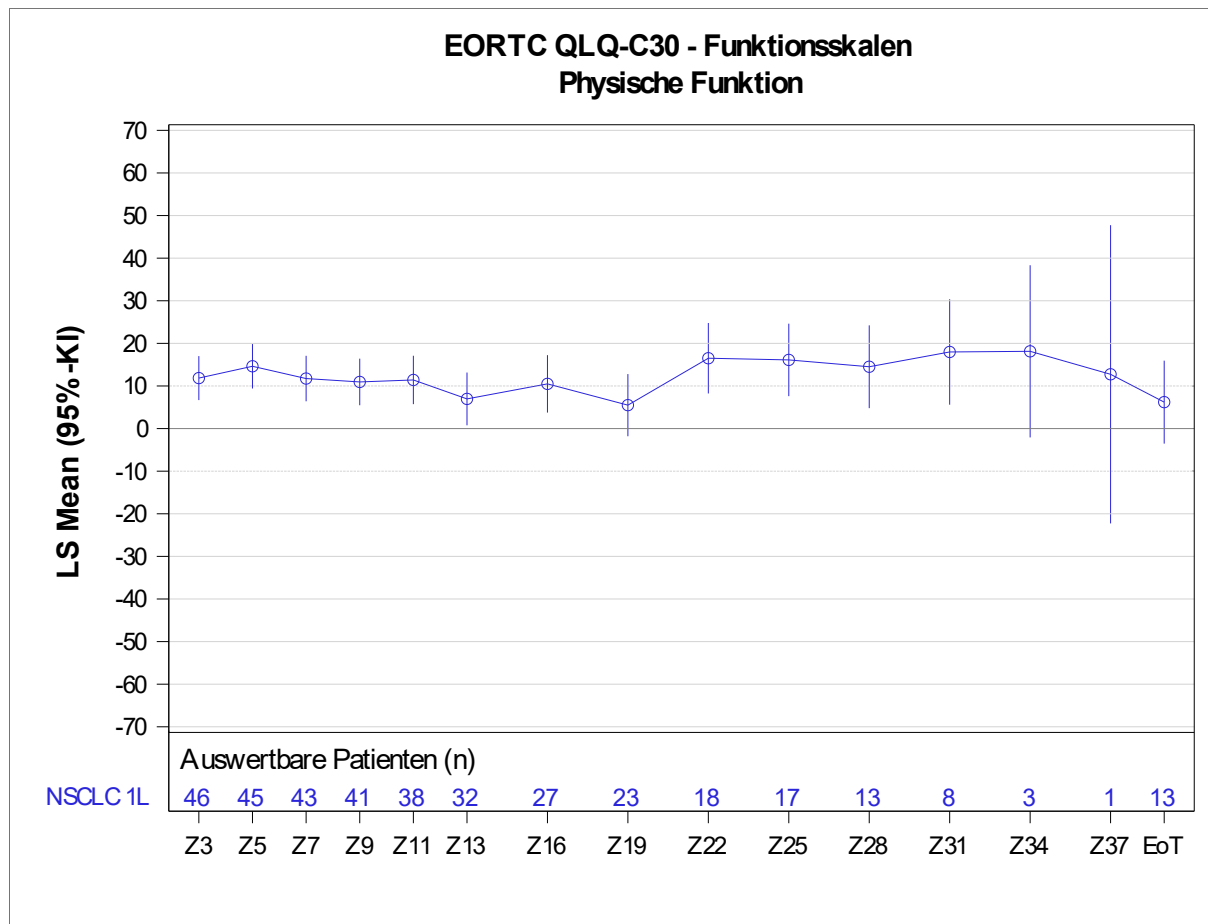


Abbildung 4-28: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.5.3 Skala Emotionale Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der emotionalen Funktion berichten 17 Patienten (32,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber 4 Patienten (7,5%), die eine klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mindestens zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Das Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung war immer deutlich zugunsten einer Verbesserung oder eines stabilen Status.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf Zyklus 37 (1 Patient, keine Veränderung gegenüber Baseline) für alle Zyklen ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung der emotionalen Funktion.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [16,53; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		4 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)		49 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

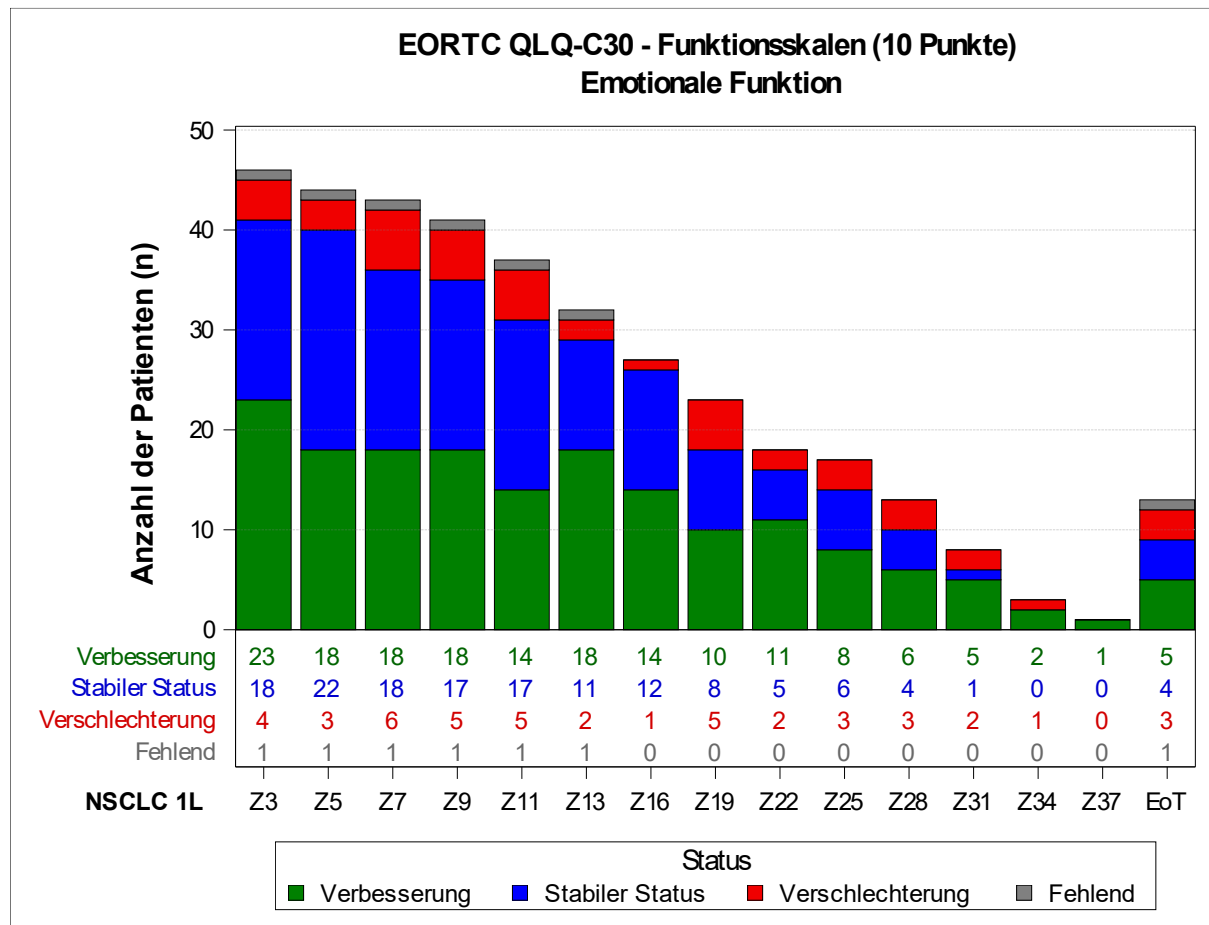


Abbildung 4-29: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

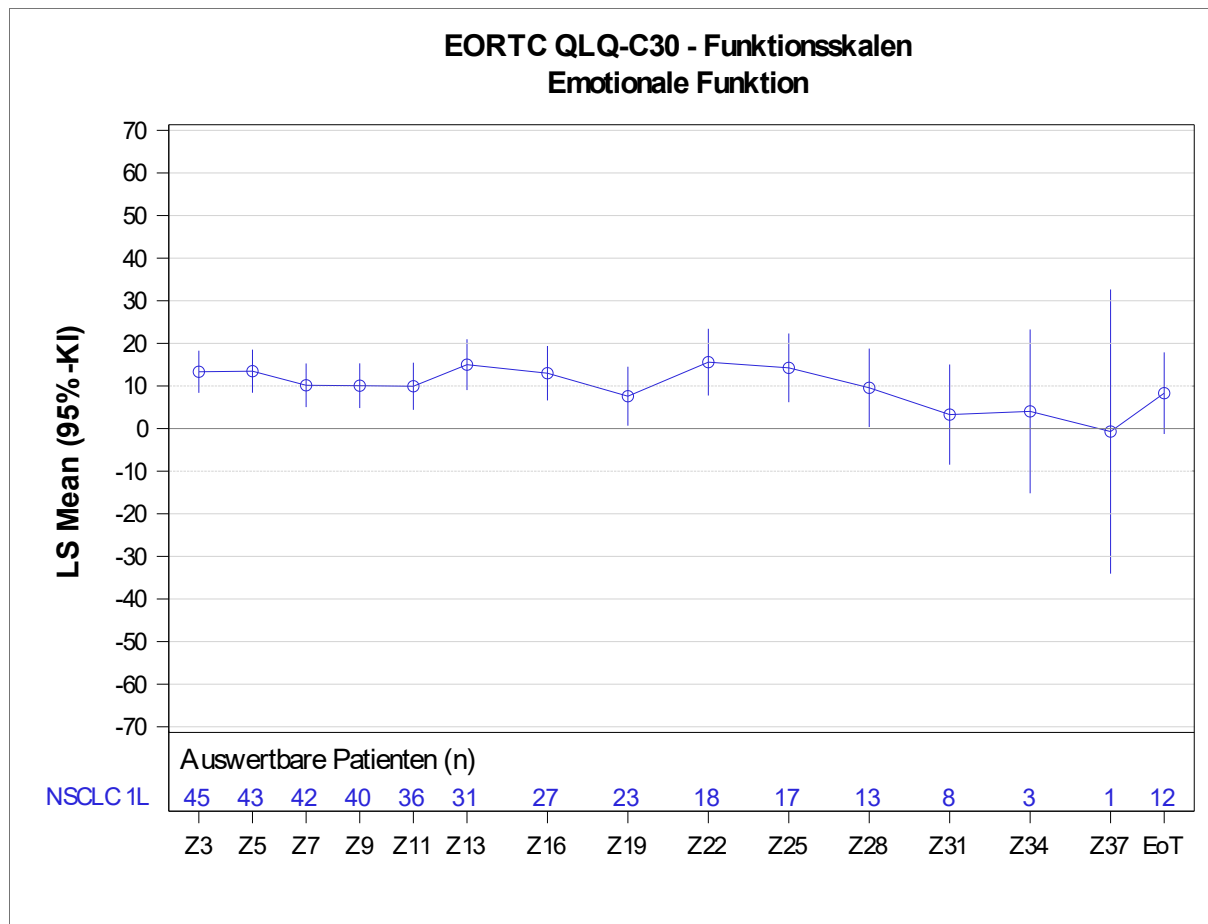


Abbildung 4-30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.5.4 Skala Rollenfunktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der Rollenfunktion berichten 17 Patienten (32,1%) über eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und nur 2 Patienten (3,8%) über eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung.

Im Zeitverlauf nahm der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder einem stabilen Status gegenüber Baseline zu. Zu keinem Zeitpunkt betrug der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung mehr als ein Viertel. Der Anteil an

Patienten, welche über eine Verschlechterung berichten, wurde im Verlauf der Studie immer geringer.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein Anstieg und damit eine Verbesserung der Rollenfunktion, bis auf die letzten beiden Zyklen 34 (3 Patienten) und Zyklus 37 (1 Patient) zeigte sich zu jedem Zeitpunkt mit einer mittleren Veränderung um mehr als 10 Punkte eine klinisch relevante Verbesserung der Rollenfunktion.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)	36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (3,8)
Zensierte Patienten, n (%)	51 (96,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.	

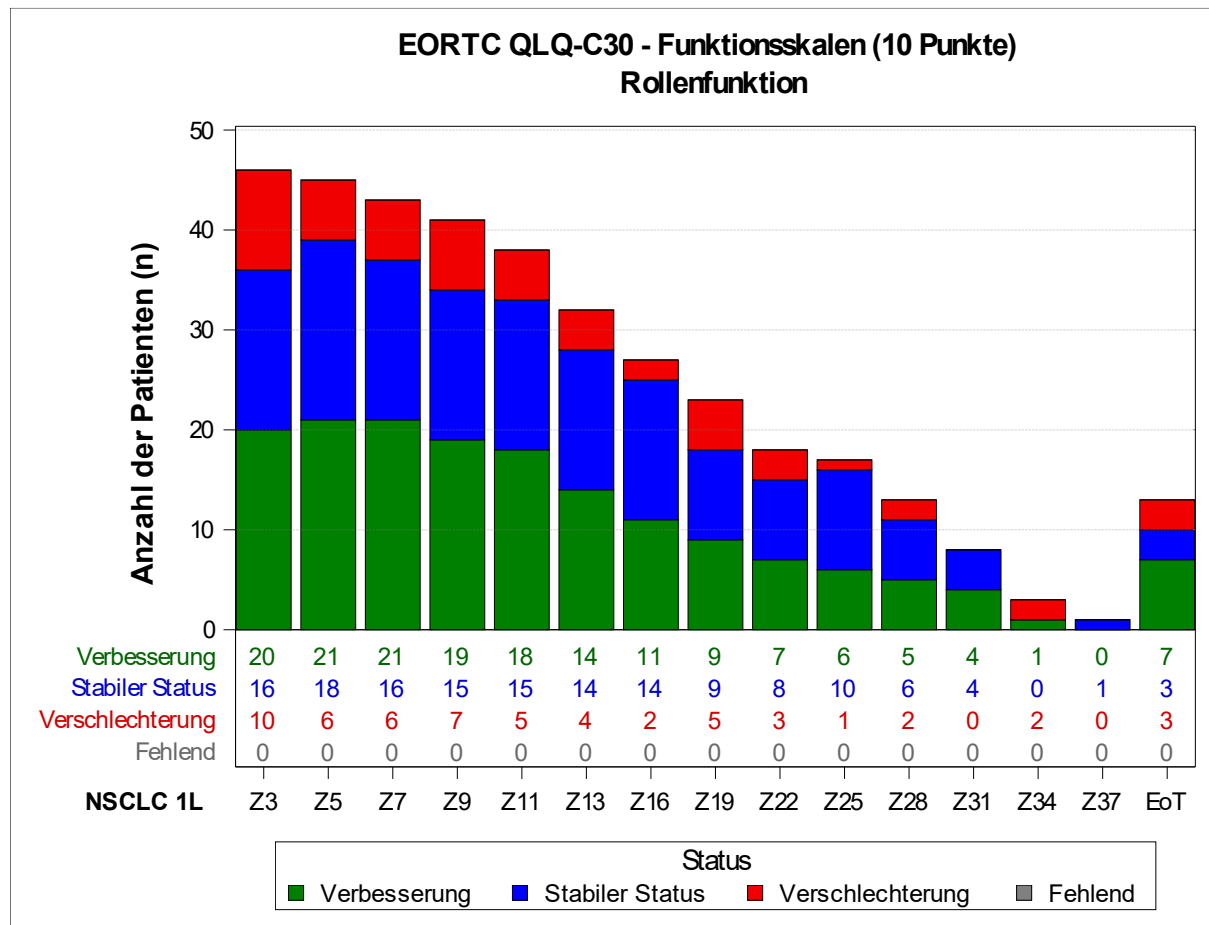


Abbildung 4-31: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline

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

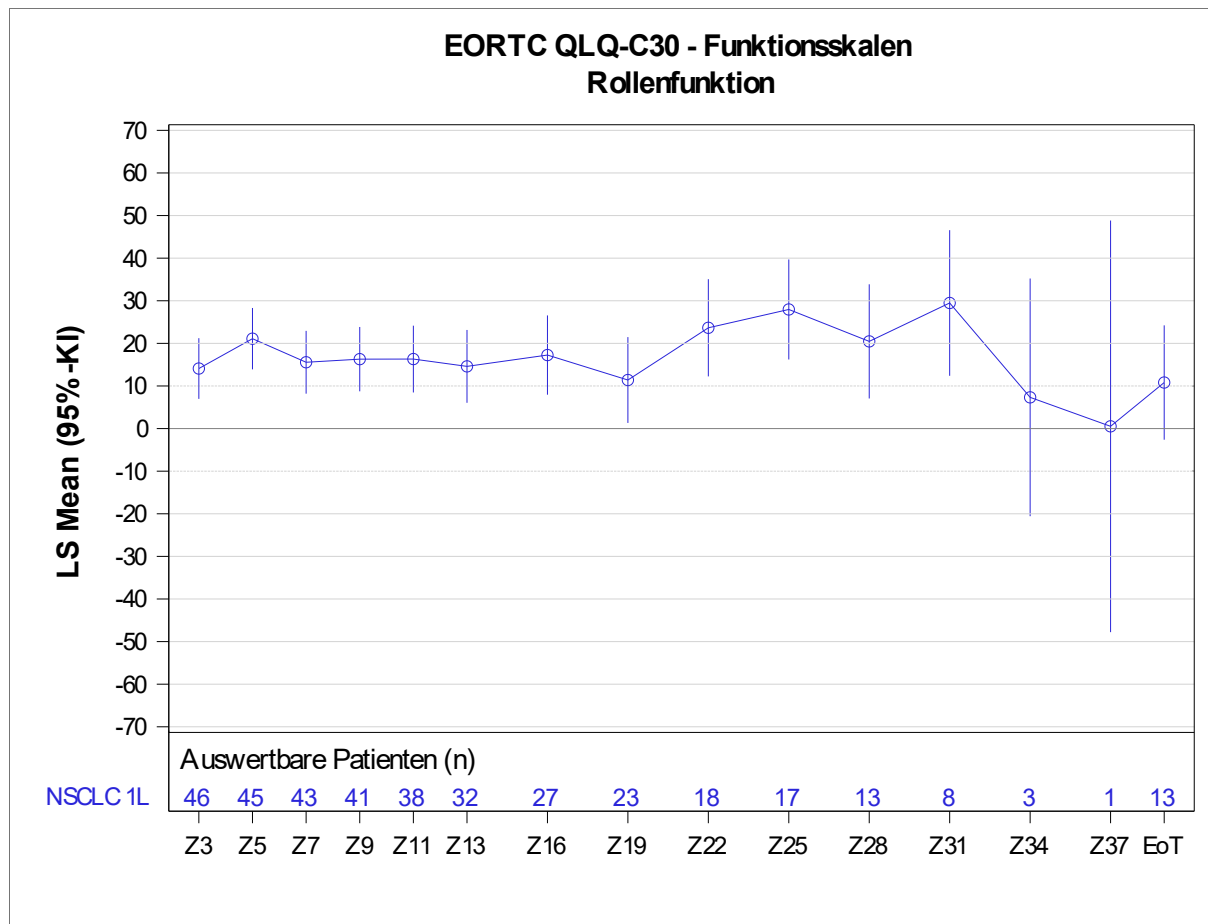


Abbildung 4-32: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.5.5 Skala Kognitive Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der kognitiven Funktion berichten 12 Patienten (22,6%) eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung und 6 Patienten (11,3%) berichten eine klinisch relevante Verschlechterung.

Im Zeitverlauf über alle Behandlungszyklen hatten über die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung betrug maximal ein Drittel.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis Zyklus 19 keine Veränderung gegenüber Baseline, mit Zyklus 22 konnte ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung der kognitiven Funktion beobachtet werden.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)		47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		12 (22,6)
Zensierte Patienten, n (%)		41 (77,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

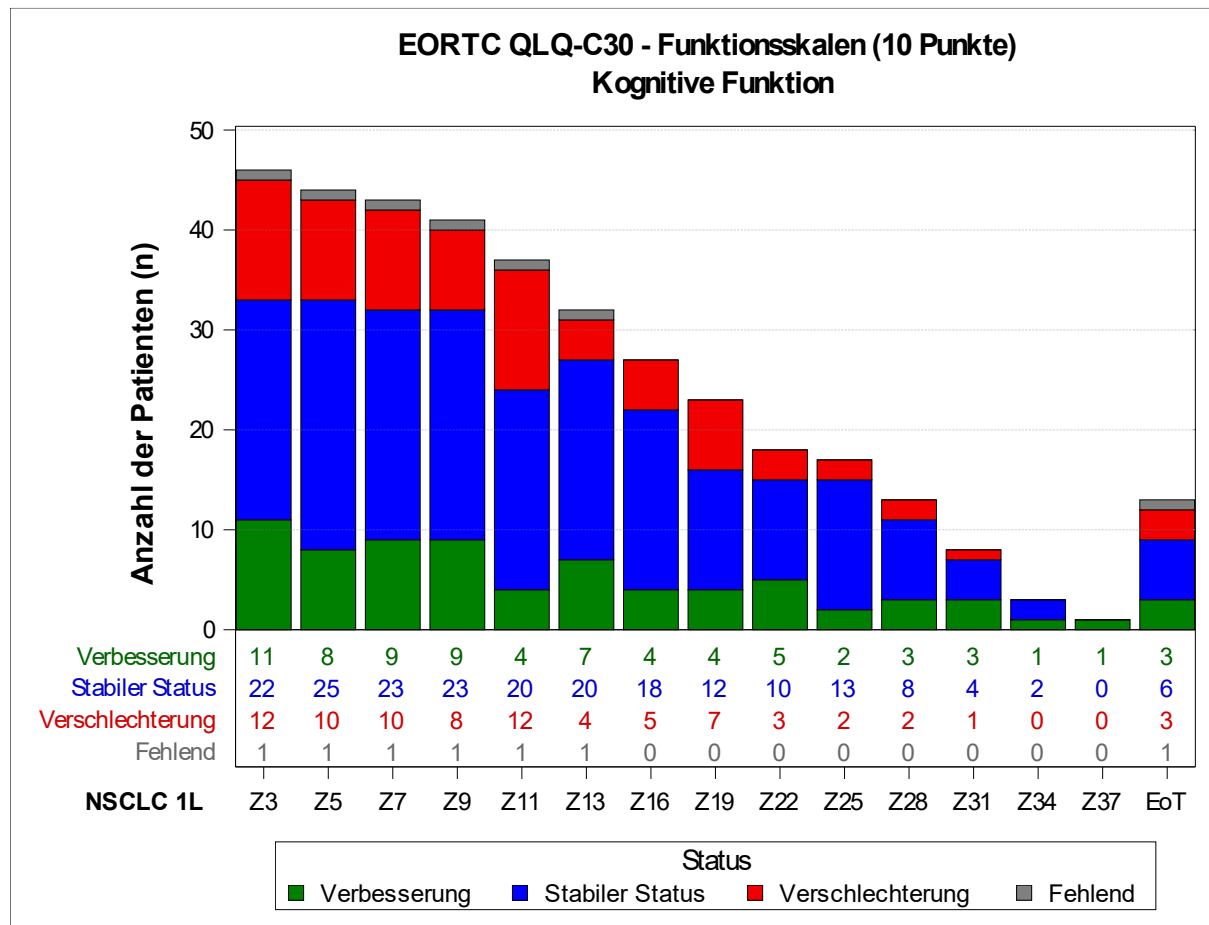


Abbildung 4-33: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

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

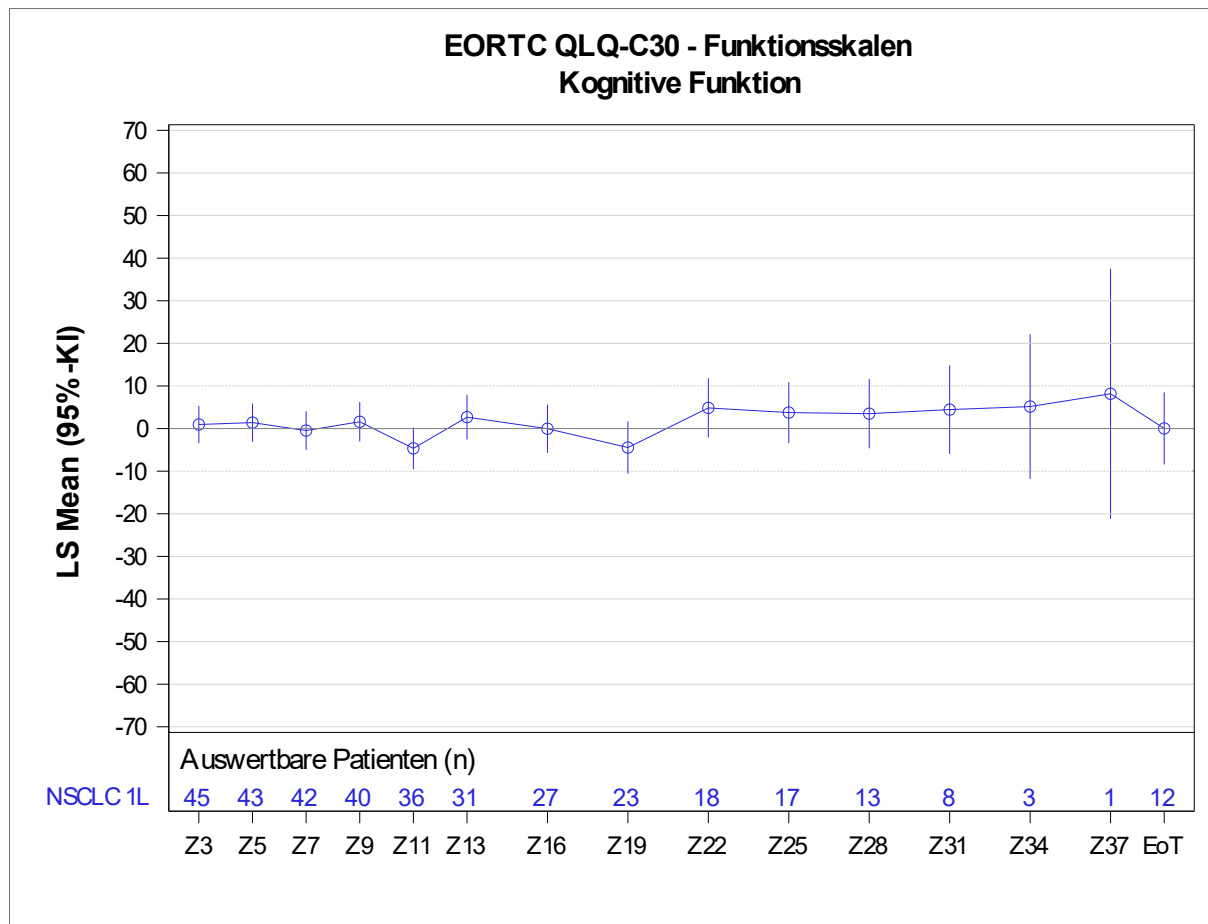


Abbildung 4-34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.5.6 Skala Soziale Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der sozialen Funktion berichten 16 Patienten (30,2%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 3 Patienten (5,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Über zwei Drittel der Patienten hatten über den Zeitverlauf eine Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Es berichteten immer deutlich mehr Patienten eine Verbesserung oder einen stabilen Status als eine Verschlechterung. An Zyklus 16 war es bei 27 Patienten nur ein Patient, der über eine Verschlechterung berichtete.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf die letzten beiden Zyklen 34 (3 Patienten) und 37 (1 Patient) sowie für Zyklus 23 zu den meisten Zeitpunkten ein Anstieg um mehr als 10 Punkte und damit eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion. Zu den Zyklen 22, 25 und 31 konnte ein mittlerer Anstieg von mindestens 20 Punkten beobachtet werden.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (30,2)
Zensierte Patienten, n (%)	37 (69,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)	50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.	

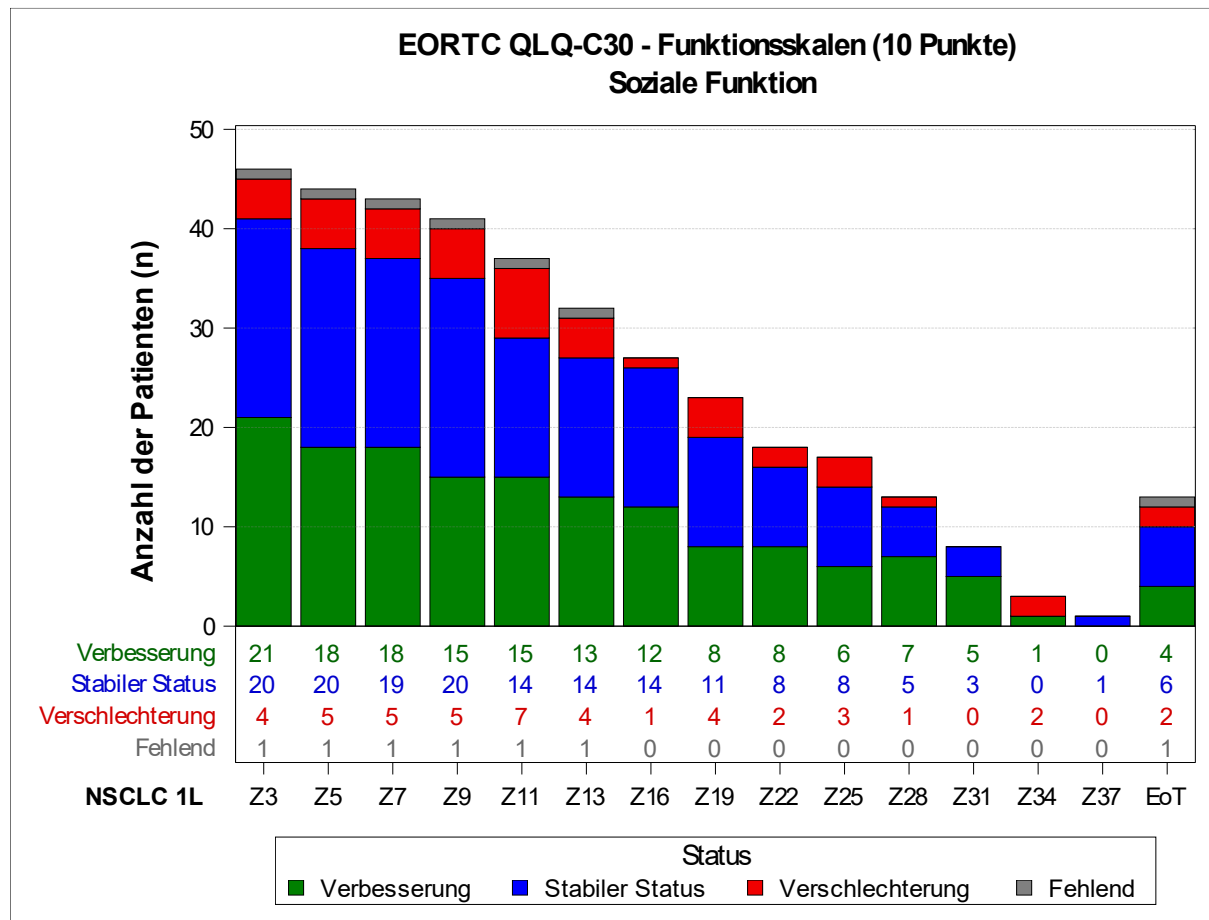


Abbildung 4-35: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline

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

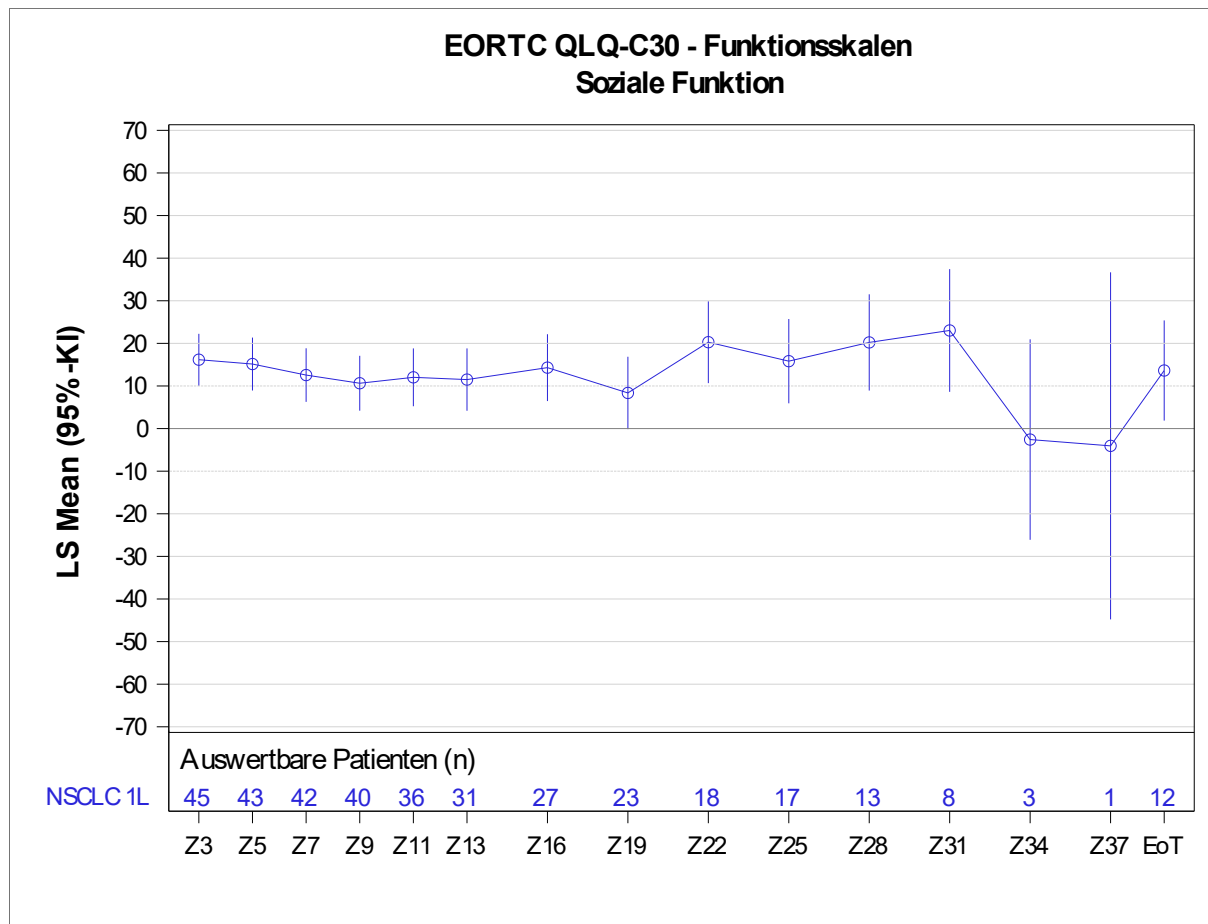


Abbildung 4-36: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

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

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

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft. Die Darstellung der Sicherheitsvariablen erfolgt deskriptiv als Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen. Für den Datenschnitt vom 15. Juni 2021 werden folgende unerwünschte Ereignisse dargestellt: • Jegliche UE (gesamt und nach Schweregrad [CTCAE-Grad < 3 vs. ≥ 3]). • SUE. • In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende UE (therapiebezogene unerwünschte Ereignisse); die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. • Behandlungsabbruch aufgrund von UE. • UE nach MedDRA SOC und PT werden im Anhang 4-M des vorliegenden Moduls dargestellt. • AESI (Erkrankung der Leber [AST bzw. ALT erhöht], Erkrankung der Leber [therapiebedingt], Überempfindlichkeit, Hypertonie, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert), jeweils gesamt, nach Schweregrad (CTCAE-Grad < 3 vs. ≥ 3), schwerwiegende Ereignisse und Behandlungsabbrüche aufgrund solcher Ereignisse. Erlitt ein Patient mehrere PT einer SOC, so wurde diese SOC einmalig gezählt. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; 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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

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

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

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

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-82: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	69 (100)
CTCAE-Grad < 3	19 (27,5)
CTCAE-Grad $\geq$ 3	50 (72,5)
CTCAE-Grad 3	43 (62,3)
CTCAE-Grad 4	3 (4,3)
CTCAE-Grad 5	4 (5,8)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	67 (97,1)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad $\geq$ 3	25 (36,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26 (37,7)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8 (11,6)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	7 (10,1)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	3 (4,3)
1L: Erstlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Patienten ein UE jeglichen Schweregrades. Bei 50 Patienten (72,5%) traten schwere UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (43 betroffene Patienten, 62,3%). Von UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 4 waren 3 Patienten (4,3%) und von einem UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 5 waren 4 Patienten (5,8%) betroffen. Je ein Patient (1,4%) verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz, einem Herz- und Atemstillstand, einer Dyspnoe, oder Somnolenz. Hiervon verstarb wiederum ein Patient mehr als 28 Tage nach der letzten Dosis Selpercatinib [15; 65].

Ein SUE erlitten 26 Patienten (37,7%), bei lediglich 8 dieser Patienten (11,6%) wurde ein potenzieller Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen.

Insgesamt brachen 7 Patienten (10,1%) die Behandlung aufgrund eines UE ab, bei 3 dieser Patienten (4,3%) wurde ein kausaler Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen.

Die mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse betrug 18,5 Monate (siehe Tabelle 4-222 in Anhang 4-M).

UE nach SOC und PT

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

Tabelle 4-83: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Sicherheit in Anhang 4-M

Merkmal	NSCLC 1L: Tabelle
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-222 (Anhang)
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten.	Tabelle 4-223 (Anhang)
UE nach SOC und PT nach MedDRA, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten.	Tabelle 4-224 (Anhang)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 30% (SOC nach MedDRA) bzw. bei mindestens 20% (PT nach MedDRA) der Patienten auftraten.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach MedDRA SOC und einer Inzidenz $\geq 20\%$ nach MedDRA PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach SOC und $\geq 20\%$ nach PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (89,9)
PT Mundtrockenheit	34 (49,3)
PT Diarrhö	28 (40,6)
PT Übelkeit	27 (39,1)
PT Verstopfung	24 (34,8)
PT Erbrechen	16 (23,2)
PT Abdominalschmerz	14 (20,3)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (78,3)
PT Fatigue	26 (37,7)
PT Ödem peripher	21 (30,4)
SOC Untersuchungen	53 (76,8)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	32 (46,4)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	29 (42,0)
PT Kreatinin im Blut erhöht	15 (21,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (75,4)
PT Ausschlag	21 (30,4)
PT Trockene Haut	14 (20,3)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46 (66,7)
PT Rückenschmerzen	16 (23,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (65,2)
PT Harnwegsinfektion	15 (21,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (65,2)
PT Husten	20 (29,0)
PT Pleuraerguss	15 (21,7)
PT Dyspnoe	14 (20,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (62,3)
PT Hyponatriämie	17 (24,6)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	43 (62,3)
PT Kopfschmerzen	15 (21,7)
PT Schwindelgefühl	14 (20,3)
SOC Gefäßerkrankungen	38 (55,1)
PT Hypertonie	31 (44,9)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (47,8)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	21 (30,4)
1L: Erstlinie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an UE waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (89,9%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (78,3%) sowie Untersuchungen (76,8%). Es folgten: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (75,4%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (66,7%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (65,2%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (65,2%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (62,3%), Erkrankungen des Nervensystems (62,3%), Gefäßerkrankungen (55,1%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (47,8%) und Psychiatrische Erkrankungen (30,4%) sowie einige weitere SOC mit einer Inzidenz < 30% (siehe Tabelle 4-223 (Anhang)) ohne Nennung individueller PT mit Ausnahme der SOC Endokrine Erkrankungen (10,1%), welche ausschließlich aus dem PT Hypothyreose bestand.

Die UE nach PT nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen waren: Mundtrockenheit (49,3%), Aspartat-Aminotransferase erhöht (46,4%) sowie Hypertonie (44,9%). Es folgten Alanin-Aminotransferase erhöht (42,0%), Diarrhö (40,6%), Übelkeit (39,1%), Fatigue (37,7%), Verstopfung (34,8%), Ödem peripher (30,4%), Ausschlag (30,4%), Husten (29,0%), Hyponatriämie (24,6%), Erbrechen (23,2%), Rückenschmerzen (23,2%), Kreatin im Blut erhöht (21,7%), Harnwegsinfektion (21,7%), Pleuraerguss (21,7%), Kopfschmerzen (21,7%), Abdominalschmerz (20,3%), Trockene Haut (20,3%), Dyspnoe (20,3%) und Schwindelgefühl (20,3%) sowie einige weitere PT mit einer Inzidenz < 20% (siehe Tabelle 4-223 (Anhang)). Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für eine komplette Übersicht der UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L auftraten, siehe Tabelle 4-223 (Anhang 4-M).

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Untersuchungen	19 (27,5)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	10 (14,5)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (7,2)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	4 (5,8)
SOC Gefäßerkrankungen	15 (21,7)
PT Hypertonie	14 (20,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (17,4)
PT Hyponatriämie	8 (11,6)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (13,0)
PT Thrombozytopenie	4 (5,8)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (13,0)
PT Dyspnoe	4 (5,8)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (11,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (8,7)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5,8)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	4 (5,8)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,8)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
1L: Erstlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren Untersuchungen (27,5%), Gefäßerkrankungen (21,7%) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (17,4%). Es folgten: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (13,0%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (13,0%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11,6%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,7%) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Immunsystems bzw. Erkrankungen des Nervensystems (je 5,8%).

Die häufigsten schweren UE als PT nach MedDRA waren Hypertonie (20,3%), Alanin-Aminotransferase erhöht (14,5%) sowie Hyponatriämie (11,6%). Es folgten Aspartat-Aminotransferase erhöht (7,2%) sowie Elektrokardiogramm QT verlängert, Thrombozytopenie bzw. Dyspnoe (je 5,8%).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (11,6)
PT Pleuraerguss	5 (7,2)
PT Dyspnoe	4 (5,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (8,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (7,2)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (7,2)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,8)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
1L: Erstlinie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Die SOC nach MedDRA nach den höchsten Inzidenzen an SUE waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (11,6%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,7%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) mit je 7,2% sowie Erkrankungen des Nervensystems (5,8%).

Unter der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten die einzigen SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ als PT nach MedDRA auf: Pleuraerguss (7,2%) und Dyspnoe (5,8%).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,9)
PT Übelkeit	1 (1,4)
PT Retroperitonealhämatom	1 (1,4)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,9)
PT Gleichgewichtsstörung	1 (1,4)
PT Somnolenz	1 (1,4)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)
PT Thrombozytopenie	1 (1,4)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,4)
PT Ödem	1 (1,4)
PT Ödem peripher	1 (1,4)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,4)
PT Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1,4)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,4)
PT Harnwegsinfektion	1 (1,4)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,4)
PT Sturz	1 (1,4)
SOC Untersuchungen	1 (1,4)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (1,4)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (1,4)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,4)
PT Maligner Aszites	1 (1,4)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,4)
PT Dyspnoe	1 (1,4)
PT Orthopnoe	1 (1,4)
PT Pleuraerguss	1 (1,4)
PT Lungenödem	1 (1,4)
PT Tachypnoe	1 (1,4)
PT Giemen	1 (1,4)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,4)
PT Ausschlag	1 (1,4)
1L: Erstlinie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Unerwünschte Ereignisse nach SOC, welche bei mehr als einem Patienten zu einem Behandlungsabbruch geführt haben, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2 Patienten [2,9%]) und Erkrankungen des Nervensystems (2 Patienten [2,9%]). Zu einem Behandlungsabbruch bei je einem Patienten (1,4%) führten UE in den SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Erkrankungen des Immunsystems; Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Untersuchungen; Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Behandlungsabbrüche traten aufgrund folgender UE (PT nach MedDRA) auf: Übelkeit, Retroperitonealhämatom, Gleichgewichtsstörung, Somnolenz, Thrombozytopenie, Ödem, Ödem peripher, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Harnwegsinfektion, Sturz, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Maligner Aszites, Dyspnoe, Orthopnoe, Pleuraerguss, Lungenödem, Tachypnoe, Giemen und Ausschlag.

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

Die Ergebnisse für UE (nach MedDRA SOC und PT) bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Anhang 4-M (Tabelle 4-224) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	33 (47,8)
CTCAE-Grad < 3	21 (30,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	12 (17,4)
Schwerwiegend	1 (1,4)
Behandlungsabbruch	1 (1,4)
Erkrankung der Leber (therapiebedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	40 (58,0)
CTCAE-Grad < 3	26 (37,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	14 (20,3)
Schwerwiegend	1 (1,4)
Behandlungsabbruch	1 (1,4)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	5 (7,2)
CTCAE-Grad < 3	2 (2,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (4,3)
Schwerwiegend	2 (2,9)
Behandlungsabbruch	1 (1,4)
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	31 (44,9)
CTCAE-Grad < 3	17 (24,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	14 (20,3)
Schwerwiegend	0 (0)
Behandlungsabbruch	0 (0)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	
Jeglicher Schweregrad	14 (20,3)
CTCAE-Grad < 3	10 (14,5)
CTCAE-Grad ≥ 3	4 (5,8)
Schwerwiegend	0 (0)
Behandlungsabbruch	0 (0)
1L: Erstlinie; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer). Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). a. Das AESI Erkrankung der Leber - AST erhöht - ist ein konsolidierter Term bestehend aus Aspartat- Aminotransferase erhöht und Aspartat-Aminotransferase anomal, jeweils nach PT; das AESI Erkrankung der Leber - ALT erhöht - ist ein konsolidierter Term bestehend aus Alanin-Aminotransferase erhöht und Alanin- Aminotransferase anomal, jeweils nach PT. b. Das AESI Erkrankung der Leber - therapiebedingt - stammt aus dem SMQ 'Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber, umfassende Suche'. c. Das AESI Überempfindlichkeit ist ein konsolidierter Term bestehend aus Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit, jeweils nach PT. d. Das AESI Hypertonie ist ein konsolidierter Term bestehend aus Hypertonie, Blutdruck anomal und Blutdruck erhöht, jeweils nach PT.	

Das AESI Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht) trat bei 33 Patienten (47,8%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; 21 Patienten [30,4%]). Bei 12 Patienten (17,4%) war die AST bzw. ALT Erhöhung schwer gemäß CTCAE (CTCAE-Grad ≥ 3). Bei einem Patienten (1,4%) wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und ein Patient (1,4%) brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab.

Eine Erkrankung der Leber (therapiebedingt) trat bei über der Hälfte der Patienten (40 Patienten [58,0%]) auf. Bei der Mehrzahl der Patienten (26 Patienten [37,7%]) war eine therapiebedingte Erkrankung der Leber mild oder moderat ausgeprägt, bei 14 Patienten (20,3%) war diese schwer ausgeprägt. Eine schwerwiegende therapiebedingte Erkrankung der Leber, oder ein Behandlungsabbruch durch eine therapiebedingte Erkrankung der Leber trat bei je einem Patienten (1,4%) auf.

Eine Überempfindlichkeit trat selten auf. Insgesamt waren 5 Patienten (7,2%) von einem Ereignis jeglichen Schweregrades betroffen. Eine milde oder moderate Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad < 3) betraf 2 Patienten (2,9%), eine schwere (CTCTA-Grad ≥ 3) Überempfindlichkeit hatten 3 Patienten (4,3%). Zwei Patienten (2,9%) zeigten eine schwerwiegende Überempfindlichkeit, und ein Patient (1,4%) brach die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeit ab.

Von einer Hypertonie waren 31 Patienten (44,9%) betroffen, bei der Mehrzahl der Patienten war die Hypertonie gemäß CTCAE-Grad (< 3) mild oder moderat (17 Patienten [24,6%]). Bei 14 Patienten (20,3%) war sie von einer schweren Ausprägung (CTCAE-Grad ≥ 3). Eine schwerwiegende Hypertonie trat nicht auf, es brach auch kein Patient die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab.

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei 14 Patienten (20,3%) beobachtet. Die Mehrzahl hiervon hatte eine milde oder moderate Ausprägung (10 Patienten [14,5%]), nur 4 Patienten (5,8%) hatte eine schwere Ausprägung. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls ab, ebenso hatte kein Patient eine schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls.

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

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

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

Es wird daher auf Subgruppenanalysen verzichtet, da kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist.

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

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

Tabelle 4-89: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
LIBRETTO-001	[14]	[48-50]	[53-59]

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)**4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)****4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-90: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche))

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-001	ja	ja	laufend	Mai 2017 – laufend 1. Datenschnitt: 17. Juni 2019 2. Datenschnitt: 16. Dezember 2019 3. Datenschnitt: 30. März 2020 ^a 4. Datenschnitt: 15. Juni 2021 5. Datenschnitt: 24. September 2021 ^b	Selpercatinib
LIBRETTO-121	nein	ja	laufend	Juli 2019 – laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-201	nein	ja	laufend	September 2019 – laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-321	nein	ja	laufend	März 2020 – laufend	Selpercatinib
a: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch b: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet.					

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

Die Tabelle 4-90 hat den Stand 13. April 2022.

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

Tabelle 4-91: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-121	A1
LIBRETTO-201	A7
LIBRETTO-321 ^a	A1
a: Die Studie LIBRETTO-321 wird ausschließlich in China durchgeführt, im Primary Analysis Set sind lediglich 9 Erstlinien-Patienten eingeschlossen. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird die Studie im Weiteren nicht berücksichtigt.	

4.3.2.4.1.2 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.

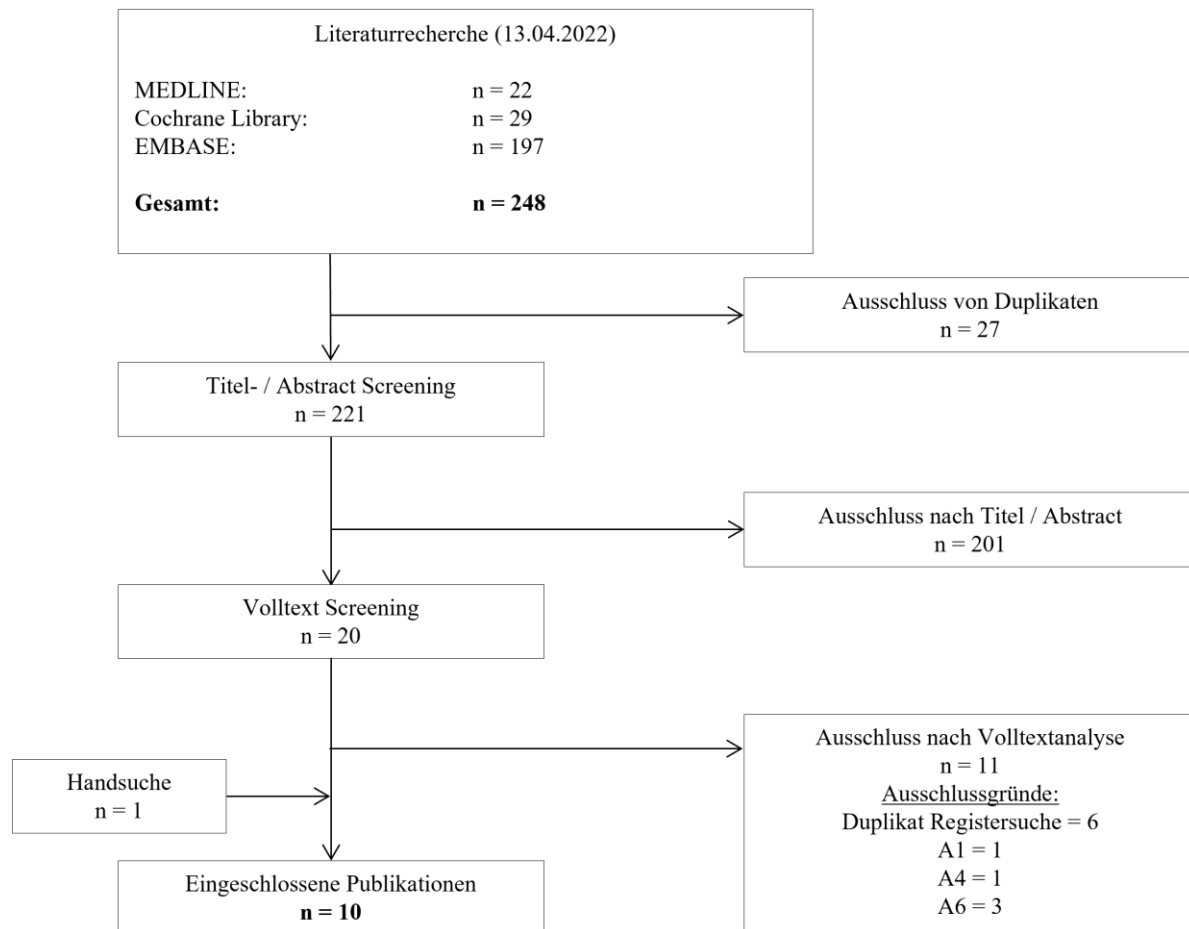


Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) ergab insgesamt 248 Treffer. Davon konnten 27 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 221 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel / Abstract), bei dem weitere 201 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei der anschließenden Bewertung der Relevanz der verbleibenden Volltexte (Ausschluss nach Volltextanalyse) konnten 9 relevante Publikationen identifiziert werden. Eine weitere relevante Publikation wurde über eine Handsuche identifiziert und zusätzlich eingeschlossen. Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach Studien mit Selpercatinib ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-92: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-001	clinicaltrials.gov: NCT03157128 [48] EU-CTR: 2017-000800-59 [49] ICTRP: NCT03157128 [50]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

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

Die Tabelle 4-12 hat den Stand 13. April 2022.

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

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

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

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

Tabelle 4-93: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LIBRETTO-001	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-655) [51] IQWiG Nutzenbewertung (A21-27) [52]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Bei der Sichtung der Internetseite des G-BA wurde ebenfalls die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Selpercatinib (Zweit- und Folgelinien) identifiziert.

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

Die Tabelle 4-13 hat den Stand 13. April 2022.

4.3.2.4.1.5 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, 0, 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 4-94: Studienpool – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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])
Selpercatinib						
LIBRETTO-001	ja	ja	nein	ja [14]	ja [48-50]	ja [53-59]
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Zytotoxische Chemotherapie						
Gautschi <i>et al.</i> 2017	nein	nein	ja	nein	nein	ja [66]
Hess <i>et al.</i> 2021 ^e	nein	nein	ja	nein	nein	ja [67]
Lee <i>et al.</i> 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja [68]
Shen <i>et al.</i> 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja [69]
Negrao <i>et al.</i> 2021 ^f	nein	nein	ja	nein	nein	ja [70]
Song <i>et al.</i> 2016 ^g	nein	nein	ja	nein	nein	ja [71]
PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie						
Alessi <i>et al.</i> 2020 ^f	nein	nein	ja	nein	nein	ja [72]
Bhandari <i>et al.</i> 2021 ^g	nein	nein	ja	nein	nein	ja [73]
Hess <i>et al.</i> 2021 ^e	nein	nein	ja	nein	nein	ja [67]
Mazieres <i>et al.</i> 2019 ^e	nein	nein	ja	nein	nein	ja [74]

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])
Negrao <i>et al.</i> 2021 ^f	nein	nein	ja	nein	nein	ja [70]
Sakamoto <i>et al.</i> 2019 ^g	nein	nein	ja	nein	nein	ja [75]
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie						
Bhandari <i>et al.</i> 2021	nein	nein	ja	nein	nein	ja [73]
Hess <i>et al.</i> 2021 ^g	nein	nein	ja	nein	nein	ja [67]
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie 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. e: In dieser Studie erfolgte keine differenzierte Darstellung der relevanten ZVT, diese (Teil-)Studie wurde nicht weiter für den indirekten Vergleich berücksichtigt. f: In der Studie erfolgt keine differenzierte Darstellung für Patienten mit RET-Fusion. Diese Studie wird daher nicht weiter für den indirekten Vergleich berücksichtigt. g: Die Studie umfasst weniger als 10 RET-Fusions-positive Patienten in der Erstlinie. Diese Patientenzahl ist nicht ausreichend, um eine hinreichende Datengüte und damit eine ausreichende Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Diese Studie wird daher nicht weiter für den indirekten Vergleich berücksichtigt.						

4.3.2.4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

.

Tabelle 4-95: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/- einfach, verblindet/- offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Selpercatinib						
LIBRETTO-001	Internationale multi-zentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosis-eskalation ^a <u>Phase 2:</u> Dosis-expansion ^b	Patienten mit fort-geschrittenen soliden Tumoren, einschließlich soliden Tumoren mit RET-Fusion sowie medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierungen	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom: 17. Juni 2019: 531 Patienten 16. Dezember 2019: 702 Patienten 30. März 2020: 746 Patienten ^c 15. Juni 2021: 796 Patienten (davon 69 Patienten mit NSCLC und ohne vorherige systemische Therapie) ^d 24. September 2021: 45 Patienten (Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) ^e	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Follow-Up zur Sicherheit: 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Dosis. Langzeit-Nachverfolgung: etwa alle 3 Monate (± 1 Monat) bis der Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurückgezogen hat, als Lost-to-Follow-Up gilt oder der Sponsor	Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong Kong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten. Zeitraum: Mai 2017 – laufend	<u>Phase 1:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrates. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrates (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrates (bestätigt durch den Prüfarzt), objektiven Ansprechrates bezogen auf das ZNS, besten Gesamtansprechens, Dauer des Ansprechens (gesamt und

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/- einfach, verblindet/- offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				entscheidet, die Studie zu beenden.		bezogen auf das ZNS), Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit
Zytotoxische Chemotherapie						
Gautschi <i>et al.</i> 2017	Multi- zentrische, retrospektive, Analyse	Patienten mit NSCLC in Stadium I bis IV und RET-Fusion	165 Patienten mit RET- fusioniertem NSCLC insgesamt. <u>Anzahl der Patienten bezüglich der jeweiligen Therapien:</u> 108 Patienten (jegliche Erstlinien- Chemotherapie) 84 Patienten (Platin- Dublette Erstlinien- Therapie) 66 Patienten (Platin + Pemetrexed Erstlinien- Chemotherapie)	Datenschnitt: 15. April 2016	29 Zentren in Europa, Asien und den USA 2015 – 2016	Bestes Ansprechen; Krankheitskontrollrate; Medianes progressionsfreies Überleben; Medianes Gesamtüberleben

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/- einfach, verblindet/- offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Lee <i>et al.</i> 2020	Mono- zentrische retrospektive Analyse	Patienten mit NSCLC und RET-Fusion	59 Patienten insgesamt. <u>Anzahl der Patienten bezüglich der jeweiligen Therapien:</u> • 46 Patienten (Pemetrexed basierte Therapie) ○ 29 Patienten (Pemetrexed + Cisplatin gefolgt von einer Pemetrexed Erhaltungstherapie) ○ 9 Patienten (Pemetrexed + Cisplatin) ○ 1 Patient (Pemetrexed + Carboplatin) ○ 7 Patienten (Pemetrexed) • 19 Patienten (Vandetanib nach TKI) • 12 Patienten EGFR-TKI • 13 Patienten (ICI [4 Patienten: Nivolumab, 6 Patienten: Pembrolizumab, 2 Patienten:	Datenschnitt: 01. April 2019	Samsung Medical Center Korea (Januar 2006 – Januar 2018)	Bestes Ansprechen (Objektive Ansprechrate, Krankheits- kontrollrate); Medianes progressionsfreies Überleben; Medianes Gesamtüberleben

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/- einfach, verblindet/- offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Durvalumab/Tremelimumab, 1 Patient: Atezolizumab])			
Shen <i>et al.</i> 2020	Multi- zentrische, retrospektive Analyse	Patienten mit fortgeschrittene m NSCLC (Mehrheitlich: Stadium IIIB bis IV) mit RET- Fusion	62 Patienten mit NSCLC und RET-Alterationen <u>Anzahl der Patienten bezüglich der jeweiligen Therapien:</u> 40 Patienten mit Erstlinien-Chemotherapie 19 Patienten (Pemetrexed + Cis/Carboplatin) 3 Patienten (Pemetrexed Monotherapie) 14 Patienten (Paclitaxel + Cis- /Carboplatin) 4 Patienten (Gemcitabin + Cis- /Carboplatin) 7 der 40 Patienten erhielten Bevacizumab	k.A.	10 Krankenhäuser in China 2011 – 2018	Medianes progressionsfreies Überleben; Medianes Gesamtüberleben; Objektive Ansprechrate; Krankheits- kontrollrate

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/- einfach, verblindet/- offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
zusätzlich zur Chemotherapie						
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie						
Bhandari <i>et al.</i> 2021	Multi- zentrische, retrospektive Analyse	Patienten mit fortgeschritte- nem/metastasier- tem NSCLC mit einer aktivierenden RET-Fusion.	9.439 Patienten (CGDB) 193 Patienten (GHD) Hiervon mit RET-Fusion und bestätigter ICI-Therapie ohne zusätzliche EGFR-Mutation: 69 Patienten: (29 Patienten [CGDB] + 40 Patienten [GHD])	Keine Restriktionen ^g	CGDB (USA): circa 280 Krebskliniken (~800 Behandlungs- zentren). 1. Januar 2011 – 31. März 2019 GHD: > 100.000 Patienten 1. Januar 2016 – 1. März 2019	Medianes Gesamtüberleben; 12-Monats Überlebensrate; Medianes progressionsfreies Überleben; vom Arzt bewertetes Ansprechen in der klinischen Praxis (physician reported real-world response, CR, PR, SD, PD)
CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc.; NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); GHD: Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™); ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor; k.A.: Keine Angaben; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RET: Rearranged During Transfection; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). a: Dosisescalation nach „3 + 3-Design“ zur Ermittlung der MTD und zur Dosisfindung für die Phase 2. b: Geeignete Patienten wurden in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, von der Vorbehandlung und vom RET-Status in eine von insgesamt 7 Kohorten eingeschlossen. c: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch. d: Eine separate Charakterisierung der Teilpopulationen erfolgt nicht für diese Tabelle, die hier getroffenen Aussagen der gesamten Studienpopulation in den einzelnen Rubriken treffen auch auf die Teilpopulationen zu (siehe auch Modul 3 dieses Nutzenbewertungsdossier [60]). e: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/- einfach, verblindet/- offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nach- beobachtung>		
Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet. f: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-120 im Anhang 4-E entnommen werden. g: Aufgrund des limitierten Datensatz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer zwischen den Datenbanken vorgenommen, damit alle verfügbaren Daten genutzt werden konnten.						

Tabelle 4-96: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
Selpercatinib		
LIBRETTO-001	<u>Phase 1</u> (Dosisescalation^a): Selpercatinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): 20 mg QD 20 mg BID 40 mg BID 60 mg BID 80 mg BID 120 mg BID 160 mg BID 200 mg BID 240 mg BID <u>Phase 2</u> (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen.	<u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden. <u>Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation</u> Die Verwendung starker und mittelstarker Inhibitoren und Induktoren des CYP3A sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokal wirksamen Antazida mit Selpercatinib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Während der Studie durften die Patienten keine anderen systemischen Tumorthérapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, therapeutischen monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften oder andere Prüfpräparate außer Selpercatinib erhalten.
Zytotoxische Chemotherapie		
Gautschi <i>et al.</i> 2017 ^b	Gabe entsprechend der zugelassenen Anfangsdosis: • Cabozantinib • Vandetanib • Sunitinib • Sorafenib • Alectinib • Lenvatinib • Nintedanib • Ponatinib • Regorafenib Platin-basierte Chemotherapie (Erstlinie): • Alle Chemotherapie-Substanzen • Platin-Dublette ○ Platin + Pemetrexed	Alle Patienten erhielten ihren ersten MKI als Monotherapie. Von 53 Patienten erhielten 43 Patienten nur einen MKI, 10 Patienten erhielten zwei oder mehr MKI sequenziell, 8 Patienten erhielten 2 MKI sequenziell, und 3 Patienten erhielten 3 MKI sequenziell. Es wurden keine Daten bezüglich Dosisunterbrechung bzw. -modifikation erhoben. Es erhielten 84 Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung als initialer Diagnose eine Therapie mit einer Platin-Dublette in der Erstlinie, hiervon erhielten 66 Patienten eine Platin-basierte Chemotherapie mit Pemetrexed.

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
Lee <i>et al.</i> 2020	Pemetrexed-basierte Therapien: • Pemetrexed mit Cisplatin oder Carboplatin • Pemetrexed und Cisplatin gefolgt von Pemetrexed • Pemetrexed (Monotherapie) Weitere Chemotherapien: • Vandetanib (2L+)^c • ICI^d	Es liegen keine Angaben zur Dosierung vor.
Shen <i>et al.</i> 2020	• Pemetrexed (500 mg/m² an Tag 1) + Platin-basierte Chemotherapie • Pemetrexed (500 mg/m² an Tag 1) Monotherapie • Paclitaxel (175 mg/m² an Tag 1) + Platin-basierte Chemotherapie • Gemcitabin (1000 – 1250 mg/m² an Tag 1 und Tag 8) + Platin-basierte Chemotherapie Platin-basierte Chemotherapie: • Carboplatin (AUC 5 an Tag 1) • Cisplatin (75 mg/m² an Tag 1) Teilweise in Kombination mit Bevacizumab.	Dosierung erfolgte gemäß den Empfehlungen der National Comprehensive Cancer Network Leitlinien. Für einen Teil der Patienten liegt keine Information zur Behandlung vor (n = 10). Insgesamt erhielten 7 Patienten eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab, für die keine Dosierungsangaben vorliegen.
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie		
Bhandari <i>et al.</i> 2021	Die häufigsten ICI-basierten Therapien in der Erstlinie waren: • CPP • Pembrolizumab (mono) • Nivolumab • Atezolizumab • Ipilimumab	Die meisten Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC erhielten ICI-basierte Therapien in der Erstlinie. Die Verwendung von ICI in der Erstlinie erfolgte sowohl in Kombination mit Chemotherapie (z. B. Platin-basierte Pemetrexed Therapien) als auch in Monotherapie. Die mediane Erstlinien-Behandlung mit CPP dauerte 3,5 Monate (CGDB) bzw. 8,8 Monate (GHD).
2L+: Zweit- und Folgelinien; 3L: Drittlinie; AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve); BID: Zweimal täglich (<i>Bis In Die</i>); CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; CPP: Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab; CYP: Cytochrom P450 und Isoformen; GHD: Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™); ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; MKI: Multikinase-Inhibitor; QD: Einmal täglich (<i>Quaque Die</i>), RET: Rearranged During Transfection, VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor. a: Dosisescalation nach klassischem „3 + 3-Design“ [11]. b: In der Publikation Gautschi <i>et al.</i> 2017 werden MKI insgesamt als RET-Inhibitoren bezeichnet. c: Patienten, welche mit Vandetanib in der 2L+ behandelt wurden, erhielten zum Teil zum damaligen Zeitpunkt experimentelle Substanzen (LOXO-292 [Selpercatinib], n = 1, 3L; RXDX-105 [VEGFR-Inhibitor], n = 3], 2L+) vor der Behandlung mit Vandetanib.		

Die Charakterisierung der für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 NSCLC 1L ist in Tabelle 4-97 dargestellt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der relevanten Populationen aus den Studien zur Vergleichstherapie sind in Tabelle 4-98, Tabelle 4-99, Tabelle 4-100, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-106 dargestellt.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 (Selpercatinib)

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Teilpopulation – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	26 (37,7)
Weiblich	43 (62,3)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	48 (69,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	4 (5,8)
Asiaten	13 (18,8)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Andere	4 (5,8)
Fehlend	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	49 (71,0)
Europa	8 (11,6)
Rest der Welt	12 (17,4)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	7 (10,1)
45 bis < 65 Jahre	31 (44,9)
65 bis < 75 Jahre	24 (34,8)
≥ 75 Jahre	7 (10,1)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	61,5 (13,01)
Median (min–max)	63,0 (23-92)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	72,2 (17,40)
Median (min–max)	71,2 (44-131)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	5 (7,2)
≥ 50 kg	64 (92,8)
Fehlend	0 (0,0)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	25 (36,2)
1	40 (58,0)
2	4 (5,8)
Raucherhistorie, n (%)	
Nieraucher	48 (69,6)
Früherer Raucher	19 (27,5)
Raucher	2 (2,9)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Adenokarzinom	62 (89,9)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Unbekannt	7 (10,1)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	2 (2,9)
III	3 (4,3)
IV	63 (91,3)
Fehlend	1 (1,4)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	2,5 (2,69)
Median (min–max)	2,0 (1-22)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	68 (98,6)
Nein	1 (1,4)
Metastasen im ZNS bei Baseline^a, n (%)	
Ja	16 (23,2)
Nein	53 (76,8)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Vorthérapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	0 (0,0)
Nein	69 (100,0)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	23 (33,3)
Nein	46 (66,7)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	17 (24,6)
Nein	52 (75,4)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	69 (100,0)
- KIF5B	48 (69,6)
- CCDC6	10 (14,5)
- NCOA4	1 (1,4)
- Andere	2 (2,9)
- Unbekannt	8 (11,6)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
NGS mit Tumormaterial	42 (60,9)
NGS mit Blut oder Plasma	21 (30,4)
PCR	1 (1,4)
FISH	5 (7,2)
Andere	0 (0,0)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^b, n (%)	
Ja	69 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Tumorlast in mm^c	
Anzahl der Patienten	69
Mittelwert (STD)	78,4 (48,86)
Median (min–max)	69,5 (11-191)
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Fatigue	(N = 53) 40,0 (26,98)
Schmerzen	(N = 53) 30,5 (29,00)
Übelkeit und Erbrechen	(N = 53) 9,4 (18,64)

Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Dyspnoe	(N = 53) 29,6 (31,12)
Schlaflosigkeit	(N = 53) 32,7 (29,59)
Appetitverlust	(N = 53) 20,8 (27,13)
Verstopfung	(N = 53) 13,2 (19,98)
Diarrhö	(N = 52) 5,1 (12,14)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Globaler Gesundheitsstatus	(N = 51) 63,1 (24,90)
Physische Funktion	(N = 53) 74,3 (24,75)
Emotionale Funktion	(N = 52) 72,8 (20,88)
Rollenfunktion	(N = 53) 66,4 (34,36)
Kognitive Funktion	(N = 52) 85,6 (18,09)
Soziale Funktion	(N = 52) 71,8 (33,75)
1L: Erstlinie; CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; kg: Kilogramm; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); ZNS: zentrales Nervensystem. Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. a: Die Angaben zum Vorliegen von ZNS-Metastasen bei Baseline basieren auf der Auswertung der von den Prüfarzten im CRF getätigten Eintragungen zum Erkrankungsstatus bei Baseline. b: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt. c: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.	

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus der Publikation von Gautschi *et al.* 2017

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation aus Gautschi *et al.* 2017 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Merkmal	Gautschi <i>et al.</i> 2017 (N = 112) ^a
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	57 (51)
Weiblich	55 (49)
Geografische Region, n (%)	
USA	48 (42,9)
Europa und Israel	44 (39,3)
Asien	20 (17,9)
Altersgruppen	
Median (Spanne)	62 (29-89)
< 70 (n, %) ^b	82 (73)
≥ 70 (n, %) ^b	30 (17)
Raucherhistorie, n (%)	
Nieraucher	69 (62)
Früherer Raucher	35 (31)
Raucher	8 (7)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)^c	
Adenokarzinom	108 (98)
Plattenepithelkarzinome	0 (0)
NSCLC Nicht anderweitig angegeben	2 (2)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I und II	14 (13)
III	24 (22)
IV	73 (66)
Unbekannt	1

Merkmal	Gautschi <i>et al.</i> 2017 (N = 112) ^a
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
KIF5B	39 (68)
Andere	18 (32)
Unbekannt	55
KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). a: Die demografischen Daten beziehen sich auf die Patienten, die in der Erstlinie mit einem anderen Wirkstoff als einem MKI (in der Publikation als RET-Inhibitor bezeichnet) behandelt wurden [66]. b: Die Angaben in der Publikation sind fehlerhaft, angegeben ist der korrekte Anteil berechnet basierend auf der Gesamtzahl der Patienten in der Analyse (N). c: Bei 2 Patienten war die primäre Diagnose unbekannt, die prozentuale Berechnung bezieht sich auf alle Patienten mit bekannter primärer Diagnose (N = 110).	

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus der Publikation von Lee *et al.* 2020

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulation aus Lee *et al.* 2020 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Merkmal	Lee <i>et al.</i> 2020 (N = 59) ^a
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	31 (52,5)
Weiblich	28 (47,5)
Alter in Jahren, n (%)	
Medianes Alter bei Erstdiagnose (min-max)	56 (31-83)
Raucherhistorie, n (%)	
Nieraucher	30 (50,9)
Früherer Raucher	17 (28,8)
Raucher	12 (20,3)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Adenokarzinom	53 (89,8)
Pleomorphes Karzinom	2 (3,4)
Neuroendokrines Karzinom	2 (3,4)

Merkmal	Lee et al. 2020 (N = 59)^a
Plattenepithelkarzinom	1 (1,7)
Kleinzelliges Karzinom	1 (1,7)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
NSCLC	58 (98,3)
Stadium I	7 (12,1)
Stadium II	1 (1,7)
Stadium III	5 (8,6)
Stadium IV	43 (74,1)
Nicht dokumentiert	2 (3,5)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,7)
Limitierte Erkrankung	0 (0,0)
Ausgedehnte Erkrankung	1 (100)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%) (32 Patienten^b)	
KIF5B	21 (65,6)
CCDC6	6 (18,8)
NCOA4	2 (6,3)
Myosin 5C	1 (3,1)
LisH domain and HEAT repeat-containing protein KIAA1468 homolog	1 (3,1)
Phytanoyl-CoA 2-hydroxylase-interacting protein like	1 (3,1)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Chemotherapie – Schema, n (%)	
Pemetrexed-basiert	46 (78,0)
Pemetrexed/Cisplatin gefolgt von Pemetrexed	29 (63,0)
Pemetrexed/Cisplatin	9 (19,6)
Pemetrexed/Carboplatin	1 (2,2)
Pemetrexed allein	7 (15,2)
Vandetanib	19 (32,2)
EGFR TKI	12 (20,3)
Immuntherapie	13 (22,0)
Nivolumab	4 (30,8)
Pembrolizumab	6 (46,1)
Atezolizumab	1 (7,7)
Durvalumab/Tremelimumab	2 (15,4)

Merkmal	Lee <i>et al.</i> 2020 (N = 59) ^a
CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); KIF5B: Kinesin Family Member 5B; NCOA4: Nuclear receptor coactivator 4; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); TKI: Tyrosine kinase inhibitor. a: Gesamtpopulation (alle 59 Patienten unabhängig von der Therapielinie) b: Für 27 Patienten lagen keine Angaben zur Art der RET-Alteration vor.	

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus der Publikation von Shen *et al.* 2020

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulation aus Shen *et al.* 2020 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Merkmal ^a	Shen <i>et al.</i> 2020 (N = 62)
Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	33 (53,2)
Weiblich	29 (46,8)
Geografische Region, n (%)	
USA	0 (0,0)
Europa und Israel	0 (0,0)
Asien	62 (100)
Altersgruppen, n (%)	
≤ 60 Jahre	34 (54,8)
> 60 Jahre	28 (45,2)
Alter in Jahren	
Mittelwert	59
Raucherhistorie, n (%)	
Nieraucher/ Früherer Raucher	37 (59,7)
Raucher	25 (40,3)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Adenokarzinom	62 (100)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	0 (0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0)
Andere	0 (0)
Unbekannt	0 (0)

Merkmal^a	Shen <i>et al.</i> 2020 (N = 62)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I/II	0 (0)
III/IV	50 (80,6)
Fehlend	12 (19,4)
Metastasen im ZNS bei Baseline, n (%)	
Ja	11 (17,7)
Nein	51 (82,3)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	62 (100)
KIF5B	41 (66,1)
CCDC6	15 (24,2)
Andere	6 (9,7)
Unbekannt	0 (0)
CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; k.A.: keine Angaben; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); USA: Vereinigte Staaten von Amerika; United States of America; ZNS: Zentrales Nervensystem. a: Die demografischen Daten beziehen sich auf die gesamte Patientenpopulation (Patienten in der Erst- und der Zweitlinien-Therapie).	

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus der Publikation von Bhandari *et al.* 2021

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulation aus Bhandari *et al.* 2021 – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Merkmal	Bhandari <i>et al.</i> 2021 (N = 29) ^a
Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	16 (55,2)
Weiblich	13 (44,8)
Alter in Jahren	
Median (min–max)	64 (54,8-69,5)
Mittelwert (STD)	63,7 (10,4)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	19 (65,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (6,9)
Andere	7 (24,1)
Fehlend	1 (3,5)
ECOG-Performancestatus, n (%)	
0	11 (37,9)
1	7 (24,1)
2	0 (0)
Fehlend	11 (37,9)
Raucherhistorie, n (%)	
Nieraucher	17 (58,6)
Raucher	12 (41,4)
Unbekannt	0 (0)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Nicht-plattenepithelial	28 (96,6)
Nicht anders spezifiziert	1 (3,5)
PD-L1 Expression, n (%)^b	
≥ 1%	6 (20,7)
< 1%	7 (24,1)
Unbekannt	16 (55,2)

Merkmal	Bhandari <i>et al.</i> 2021 (N = 29)^a
Linie der ersten ICI-basierten Therapie, n (%)	
1	17 (58,6)
2	10 (34,5)
3	2 (6,9)
Gesamtzahl der Therapielinien, n (%)	
1	12 (41,4)
2	6 (20,7)
3	7 (24,1)
4+	4 (13,8)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Einsatz des ICI (Tage)	
Mittelwert (STD)	377,4 (523,2)
Median (Interquartilsabstand)	91 (24-421)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum NGS-Test (Tage)	
Mittelwert (STD)	183,9 (413,1)
Median (Interquartilsabstand)	0 (0-507)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
CCDC6	4 (13,8)
FERM Domain Containing 4A	1 (3,5)
Growth Arrest Specific 2	1 (3,5)
KIF5B	19 (65,5)
NCOA4	2 (6,9)
Solute Carrier Family 12 Member 2	1 (3,5)
Tripartite Motif Containing 24	1 (3,5)
ELKS/RAB6-Interacting/CAST Family Member 1	0 (0)
CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; CPP: Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; n Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-generation sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung) a: Die demografischen und krankheitsspezifischen Daten zu Baseline stammen von den in die Studie eingeschlossenen Patienten der CGDB. Diese Patienten hatten fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, eine bestätigte RET-Fusion, keine zusätzliche EGFR-Mutation und eine bestätigte ICI Therapie. Die für den indirekten Vergleich betrachteten Patienten welche in der Erstlinie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (CPP; N = 12) behandelt wurden, bilden eine Subpopulation dieser Patientengruppe. b: Aufgenommen innerhalb von 15 Tagen vor oder 60 Tagen nach dem Indexdatum.	

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

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

Über die Literaturrecherche konnten lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoptionen für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, stehen erst seit kurzem zur Verfügung; daher wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bislang kaum berücksichtigt. Bei den Daten der eingeschlossenen Studien handelt es sich um die beste verfügbare Evidenz für Patienten mit fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie. Die Daten dieser Studien zu den ZVT können herangezogen werden, um sie mit den Daten der prospektiven Studie LIBRETTO-001 zu Selpercatinib zu vergleichen.

LIBRETTO-001

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und sich anschließende Dosisexpansionsphase gegliedert ist. In der Studie werden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht; zu Letzteren zählen Tumoren mit RET-Fusion (z. B. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome), RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinome und andere Tumoren mit RET-Aktivierung. Die Studie LIBRETTO-001 ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben.

Die im Abschnitt 4.3.2.3.3 präsentierten Daten der Teilpopulation der Erstlinien-Patienten der Studie LIBRETTO-001 basieren auf dem Datenschnitt vom 15. Juni 2021. Diese Daten werden auch für den hier dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Die Behandlungsdauer in der Studie (Tabelle 4-42) lag im Mittel bei 18,3 Monaten (Median: 18,5 Monate).

Bhandari et al. 2021

In der multizentrischen, retrospektiven Studie von Bhandari et al. 2021 werden zwei anonymisierte Datensätze der in den USA geführten Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank (CGDB) sowie der Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™, GHD) analysiert.

In der CGDB wurden retrospektiv longitudinale klinische Daten aus elektronischen Patientenakten erhoben. Die Daten auf Patientenebene lagen sowohl strukturiert als auch unstrukturiert vor. Sie wurden mittels technologischer Abstraktion kuratiert und mittels anonymisiertem deterministischem Matching mit genomischen Daten verbunden. Die Daten wurden in circa 280 Krebshospitälern (an circa 800 Behandlungsstandorten) in den USA erfasst. Alterationen wurden mittels genomischer Profilanalysen über Next Generation Sequencing identifiziert. Auch der Todeszeitpunkt der Patienten wurde in der Datenbank erfasst.

Die GHD ist eine aggregierte kommerzielle Datenbank mit anonymisierten Datensätzen von über 100.000 Patienten, für die mit Guardant306® berichtete Resultate vorliegen. Ein Datensatz der GHD enthält die komplette Anamnese der Patienten mit Daten zur Tumorbilogie inklusive genomischer Daten; bei 65% der Datensätze sind auch Verfahren und Behandlungen erfasst.

Für die Studie von Bhandari *et al.* 2021 wurden in den beiden Datenbanken für die Zeiträume zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 31. März 2019 (CGDB) bzw. dem 01. Januar 2016 und dem 01. März 2019 (GHD) erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter) mit einer bestätigten Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer aktivierenden RET-Fusion identifiziert. Alle Patienten mussten eine Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Therapie (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab oder Ipilimumab) mit oder ohne weitere Substanzen zur Behandlung ihres NSCLC erhalten haben (unabhängig von der Therapielinie). Es wurde keine Restriktion der Studiendauer zwischen den Datenbanken vorgenommen, um alle verfügbaren Daten verwenden zu können.

Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden die Patienten einer *post-hoc* Subgruppenanalyse herangezogen, die in der Erstlinie das so genannte KN-189 Therapieregime erhalten hatten (Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, CPP, entsprechend der Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie). Eine entsprechende Subgruppenanalyse für Patienten, die in der Erstlinie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper behandelt wurden, liegt nicht vor.

Es werden die Endpunkte Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben und das vom Arzt bewertete Ansprechen in der klinischen Praxis (physician reported real-world response) berichtet. In der Publikation finden sich keine Kaplan-Meier-Kurven, von daher konnten keine patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten generiert werden. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie und der LIBRETTO-001 werden einander deskriptiv gegenübergestellt.

Patientendaten aus der GHD-Datenbank konnten nicht berücksichtigt werden, da entweder keine gesonderte Auswertung für Erstlinien-Patienten vorlag oder der Datensatz zum Gesamtüberleben von 7 Patienten keine ausreichende Ergebnissicherheit bot. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde zudem nur in der CGDB berichtet. Es werden daher für den Vergleich der demografischen Daten nur die Angaben aus der CGDB herangezogen. Die mediane Dauer der Erstlinien-Behandlung mit CPP in der CGDB betrug 3,5 Monate.

Die demografischen Daten der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 sind weitestgehend mit den demografischen Daten der CGDB Population aus der Studie von Bhandari *et al.* 2021 vergleichbar. Eine Limitation besteht darin, dass für die CGDB die demografischen Daten für die Patienten der Erstlinie (Anteil 58,6%) nicht gesondert berichtet werden. Sowohl die Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 als auch die entsprechenden Patienten aus der CGDB sind überwiegend kaukasischen Ursprungs (NSCLC 1L: 69,6%; CGDB: 65,5%) und mehrheitlich Nieraucher (NSCLC 1L: 69,6 %; CGDB: 58,6%); der RET-Fusionspartner KIF5B macht bei beiden Studien den Hauptanteil der RET-Alterationen aus (NSCLC 1L: 69,6%; CGDB: 65,5%). Der Anteil weiblicher Patienten in beiden Studien bewegt sich ober- bzw. unterhalb von etwa 50% (NSCLC 1L: 62%; CGDB: 45%).

Gautschi *et al.* 2017

Ziel dieser multizentrischen, retrospektiven Studie war es, die klinisch-pathologischen Merkmale von Patienten mit RET-mutierten fortgeschrittenen Lungenkarzinomen zu beschreiben und den klinischen Verlauf der Patienten unter systemischer Therapie zu dokumentieren. In der Studie lag der Schwerpunkt auf MKI, die sich unter anderem auch gegen die RET-Kinase richten. Von Juni 2015 bis April 2016 wurden 165 Patienten mit RET-mutierten Lungenkarzinomen aus 29 Zentren in Europa, Asien und den Vereinigten Staaten in die Studie einbezogen.

Für den Vergleich der demographischen Daten aus der Publikation von Gautschi *et al.* 2017 mit denen der Teilpopulation NSCLC 1L aus der Studie LIBRETTO-001 wurden 112 Patienten herangezogen, welche nicht mit einem MKI (in der Studie als RET-Inhibitor bezeichnet) behandelt wurden. Die beiden Populationen lassen sich weitestgehend vergleichen. In beiden Populationen war die primäre Tumorphistologie ein Adenokarzinom (NSCLC 1L: 89,9%; Gautschi *et al.* 2017: 98%), und das KIF5B-Gen war in mehr als zwei Dritteln der Fälle der Fusionspartner des RET-Gens (NSCLC 1L: 69,6%; Gautschi *et al.* 2017: 68%). Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Populationen war bei Erstdiagnose im Krankheitsstadium IV (NSCLC 1L: 91,3%; Gautschi *et al.* 2017: 66%). Wie auch bei der Teilpopulation NSCLC 1L (69,6%) waren die meisten Patienten in der Studie von Gautschi *et al.* 2017 Nieraucher (62%), und im Median waren sie ähnlich alt (NSCLC 1L: 63 Jahre; Gautschi *et al.* 2017: 62 Jahre). Der Anteil weiblicher Patienten unterscheidet sich etwas zwischen den Studien (NSCLC 1L: 62%; Gautschi *et al.* 2017: 49%). Zur Behandlungsdauer lagen in der Publikation Gautschi *et al.* 2017 keine Angaben vor. Insgesamt erhielten 84 Patienten aus der Studie von Gautschi *et al.* 2017 eine Platin-basierte Chemotherapie (Platin-Dublette) in der Erstlinie; 66 der 84 Patienten erhielten einen Platinkomplex und Pemetrexed. Für die Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden alle 84 Patienten herangezogen. Für den nicht-adjustierten Vergleich des Tumorsprechens wurden aus dieser Population alle 65 Patienten mit evaluierbarem Ansprechen herangezogen.

Lee et al. 2020

Für die monozentrische, retrospektive Studie von Lee et al. 2020 wurden 59 Patienten mit einem fortgeschrittenem, RET-Fusions-positivem NSCLC identifiziert, die zwischen Januar 2006 und Januar 2018 im Samsung Medical Center in Seoul (Südkorea) behandelt wurden. Die Patientendaten einschließlich der Patientencharakteristika, Fusionspartner des RET-Gens, Inzidenz von Hirnmetastasen und Ansprechen auf Anti-Tumorthérapien wurden über die Auswertung der Patientenakten erhoben. Die Patienten wurden entweder mittels Röntgenthorax oder mittels Computertomographie auf ihr Ansprechen untersucht. Für den Vergleich mit der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 wurden 10 Patienten der Studie von Lee et al. 2020 herangezogen, die in der Erstlinie eine Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin erhalten hatten. Der Vergleich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L lässt sich nur mit denen der Gesamtpopulation der Studie von Lee et al. 2020 durchführen, da in dieser Studie die Patientencharakteristika nicht nach Therapielinie differenziert berichtet werden. Sowohl bei den NSCLC 1L Patienten (69,9%) als auch bei den Patienten der Gesamtpopulation der Studie von Lee et al. 2020 (50,9%) waren die Patienten mehrheitlich Nieraucher. Der Anteil an Patienten mit einem Adenokarzinom war zwischen den beiden Populationen nahezu identisch (NSCLC 1L: 89,9%; Lee et al. 2020: 89,8%). In beiden Populationen ergibt sich beim RET-Fusionspartner KIF5B eine ähnliche Verteilung (NSCLC 1L: 69,9%; Lee et al. 2020: 65,6%). Darüber hinaus befand sich der Großteil der Patienten beider Studien in Stadium IV (NSCLC 1L: 91,4%; Lee et al. 2020: 74,1%). Bezüglich des Anteils der weiblichen Patienten ergab sich ein leichter Unterschied zwischen den Studien (NSCLC 1L: 62%; Lee et al. 2020: 48%). In der Publikation von Lee et al. 2020 liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer vor.

Shen et al. 2020

In der monozentrischen, retrospektiven Studie von Shen et al. 2020 werden die Ergebnisse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ausschließlich Adenokarzinome) und RET-Fusion in China berichtet. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 wurden Patienten aus der Studie von Shen et al. 2020 herangezogen, die eine zytotoxische Chemotherapie in der Erstlinie erhalten hatten; diese beinhaltet sowohl Chemotherapien mit als auch ohne Pemetrexed sowie bei 3 Patienten eine Monotherapie mit Pemetrexed. Die Dosierung entsprach den Vorgaben der NCCN Leitlinie. Für den vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden 40 Patienten (38 Patienten für das Gesamtüberleben, für 2 Patienten fehlen hier Follow-Up Daten) der Erstlinie aus der Studie von Shen et al. 2020 berücksichtigt. Angaben zur PD-L1-Expression stehen für die Studie von Shen et al. 2020 nicht zur Verfügung, allerdings wurde dieses Merkmal auch in der Studie LIBRETTO-001 nicht erhoben. Die Behandlungsdauer wird in der Studie von Shen et al. 2020 nicht aufgeführt. Im Folgenden werden die Daten des o.g. Patientenkollektivs aus der Studie von Shen et al. 2020 denjenigen der Teilpopulation NSCLC 1L aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt. Die betrachteten Populationen in den beiden Studien sind hinsichtlich des Alters, der Verteilung der Geschlechter, der vorliegenden Alteration des RET-Gens und der Tumorhistologie vergleichbar. In der Studie von Shen et al. 2020 waren deutlich mehr Patienten Raucher (Shen et al. 2020: 40,3% vs. Studie LIBRETTO-001: < 5%). Von den

NSCLC 1L Patienten der Studie LIBRETTO-001 wiesen 23,2% Hirnmetastasen auf, in der Studie von Shen *et al.* 2020 wurde insgesamt ein Anteil von 18% beobachtet.

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

Zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoptionen für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, stehen erst seit kurzer Zeit zur Verfügung; daher wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv. Die Daten dieser Studien eignen sich grundsätzlich für den Vergleich mit den Daten der Studie LIBRETTO-001. Auch in Anbetracht der Tatsache, dass in diesem Zusammenhang das wesentliche Merkmal zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen die RET-Alteration an sich ist, wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulationen der o.g. Studien mit der Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar sind und dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist.

4.3.2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) 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 4-102: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBRETTO-001	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Bhandari <i>et al.</i> 2021	nicht zutreffend, da retrospektive Datenerhebung				unklar	ja	hoch
Gautschi <i>et al.</i> 2017					unklar	ja	hoch
Lee <i>et al.</i> 2020					unklar	ja	hoch
Shen <i>et al.</i> 2020					unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

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

Über die Literaturrecherche konnten bezüglich der ZVT lediglich retrospektive Studien, die über Patienten mit NSCLC und RET-Fusion in der Erstlinie berichten, identifiziert werden. Alle diese Studien weisen aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dennoch handelt es sich bei den Daten dieser Studien um die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, welche für einen Vergleich mit den Daten der prospektiven Studie LIBRETTO-001 herangezogen werden kann.

4.3.2.4.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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.

Die über die Literaturrecherche identifizierten Publikationen zu Studien mit den ZVT berichten lediglich vereinzelt über Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte. Endpunkte zu Sicherheit und Lebensqualität werden nicht berichtet, so dass ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich für diese Endpunkte nicht durchgeführt werden kann. Tabelle 4-103 listet die Endpunkte auf, die im Rahmen des vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleichs berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Gesamt- überleben	Überlebens- rate	Progressions- freies Überleben	Rate des progressions- freien Überlebens	Tumor- ansprechen
Selpercatinib					
LIBRETTO-001 ^a	ja	ja	ja	ja	ja
Zytotoxische Chemotherapie					
Gautschi <i>et al.</i> 2017 ^b	ja	nein	ja	nein	ja
Lee <i>et al.</i> 2020 ^c	nein ^{d,e}	nein	nein ^{d,e}	nein	ja ^e
Shen <i>et al.</i> 2020 ^e	(ja) ^g	ja ^h	ja	ja ^h	ja
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie					
Bhandari <i>et al.</i> 2021 ⁱ	ja	nein	ja	nein	ja ^j
PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1. a: Für die Studie LIBRETTO-001 wurden weitere Endpunkte erhoben (siehe Tabelle 4-44), die in Abschnitt 4.3.2.3.3 berichtet werden. Hier sind lediglich diejenigen Endpunkte aufgeführt, die für die Gegenüberstellung und die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche relevant sind. b: Zytotoxische Chemotherapie beinhaltet Platin-basierte Chemotherapie mit Pemetrexed und ohne Pemetrexed (Platin-Doubletten). c: Zytotoxische Chemotherapie beinhaltet Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin. d: Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden über alle Therapielinien zusammengefasst berichtet und können daher nicht für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden. e: Es werden für den Vergleich nur die Ergebnisse der Gesamtansprechrate herangezogen, da nur für diesen Endpunkt auswertbare Daten vorliegen. In den ergänzenden Materialien zur Studie von Lee <i>et al.</i> 2020 wurden Angabe zum progressionsfreien Überleben der einzelnen Patienten gemacht (ergänzende Tabelle 1). In dem Abschnitt zu den verwendeten Methoden ist das PFS definiert als die Zeitspanne vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der Dokumentation des ersten Krankheitsprogresses oder des Todes. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert, wenn sie progressionsfrei und/oder am Leben waren. Die ergänzende Tabelle 1 enthält keine Angaben zur Zensierung; das deutet darauf hin, dass bei allen 26 Erstlinien-Patienten ein Krankheitsprogress auftrat. Deshalb fällt die Rate des Krankheitsprogresses in der Studie von Lee <i>et al.</i> 2020 hoch aus, vor allem auch im Vergleich zur Rate des Krankheitsprogresses in der Studie LIBRETTO 001. Da das Ausmaß der Überschätzung dieses Endpunkts nicht bekannt ist, wird im vorliegenden Fall auf eine Berechnung des Effektmaßes für das PFS verzichtet. f: Zytotoxische Chemotherapie beinhaltet sowohl Chemotherapie mit Pemetrexed als auch ohne Pemetrexed sowie Pemetrexed Monotherapie. g: Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der Studie von Shen <i>et al.</i> 2020 weicht erheblich von derjenigen in der Studie LIBRETTO-001 ab (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). h In der Publikation nicht berichtet, aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten berechnet. i: Zytotoxische Chemotherapie beinhaltet Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab. j: Vom Arzt bewertetes Ansprechen in der klinischen Praxis (physician-assessed real-world response).					

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

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.4.2.2). Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der ZVT lediglich retrospektive Studien, die Patienten der Erstlinie mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Diese weisen bedingt durch ihr Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial auf; allerdings ist davon auszugehen, dass die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgte. Entsprechend kann bei diesem Endpunkt von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden, trotz des auf Studienebene potenziell hohen Verzerrungspotenzials.

4.3.2.4.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/Referenz	Operationalisierung von Gesamtüberleben
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (NSCLC 1L)	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost-To-Follow-Up Patienten waren, wurden rechtszensiert. Das Zensierungsdatum entspricht dem Datum des letzten Kontaktes (letztes bekanntes Datum, an dem der Patient am Leben war). Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, und das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. Die mediane Beobachtungsdauer wurde über den PROC LIFETEST unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt; dabei wurde alpha als 0,05 festgelegt. Der Median wurde aus dem Quartilen-Datensatz selektiert. Zu weiteren Details siehe Tabelle 4-45 in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.
Zytotoxische Chemotherapie	
Gautschi <i>et al.</i> 2017	Das Gesamtüberleben wurde gemessen vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Wirkstoffes bis zum Tod durch jegliche Ursache. Patienten, welche zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-Ups zensiert. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.
Shen <i>et al.</i> 2020	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der bestätigten Diagnose eines NSCLC im Stadium IIIb/IV bis zum Sterbedatum oder letzten Follow-Up (12. April 2019) des Patienten. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

Therapie Studie/Referenz	Operationalisierung von Gesamtüberleben
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	
Bhandari <i>et al.</i> 2021	Das Index-Datum wurde als das Datum der Diagnose des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC definiert. Das Gesamtüberleben wurde in beiden Datenbanken (CGDB und GHD) erhoben. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenbank-Cut-Offs zensiert, wenn kein Ereignis eingetreten war. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.
1L: Erstlinie; CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; GHD: Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™); KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection.	

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.

Es wird auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (Tabelle 4-102 in Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

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

Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit der ZVT wurden die berichteten medianen Überlebenszeiten entnommen. Diese werden im Folgenden dargestellt und dem medianen Gesamtüberleben, welches in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 4-105: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/Referenz	N	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
Mortalität			
Selpercatinib			
LIBRETTO-001 (NSCLC 1L) ^a	69	NE [27,93; NE]	25,20
Zytotoxische Chemotherapie			
Gautschi <i>et al.</i> 2017 ^b	84	24,8 [13,6; 32,3]	k.A.
Shen <i>et al.</i> 2020 ^c	38	26,4 [k.A.; k.A.]	k.A.
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie			
Bhandari <i>et al.</i> 2021 ^d	12	19 [6,9; NE]	k.A. ^e
1L: Erstlinie; CPP: Carboplatin + Pembrolizumab + Pemetrexed; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer) a: Die vollständigen Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) zum Gesamtüberleben werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 berichtet. b: Es werden die Daten der in der Erstlinie mit einer Platin-Dublette behandelten Patienten aus der Publikation von Gautschi <i>et al.</i> 2017 berichtet. c: Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der Studie von Shen <i>et al.</i> 2020 weicht erheblich von derjenigen in der Studie LIBRETTO-001 ab. d: Es werden die Daten der in der Erstlinie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie (CPP) behandelten Patienten der Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank berichtet. e: Die mediane Dauer der Erstlinien-Behandlung mit CPP war 3,5 Monate [95%-KI: 0,7; 16,8].			

Das mediane Gesamtüberleben für die Teilpopulation NSCLC 1L in der Studie LIBRETTO-001 wurde noch nicht erreicht, die untere Grenze des 95%-KI liegt bei 27,93 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben für die ZVT der zytotoxischen Chemotherapie (Studien von Gautschi *et al.* 2017 und Shen *et al.* 2020) liegt zwischen 24,8 und 26,4 Monaten (Tabelle 4-105). Die Angaben aus der Studie von Shen *et al.* 2020 sind jedoch möglicherweise überschätzt, da in dieser Studie das mediane Gesamtüberleben definiert ist als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der bestätigten Diagnose eines Stadiums IIIb/IV NSCLC bis zum Sterbedatum des Patienten. In der Studie LIBRETTO-001 dagegen wird vom Datum der Initiierung der Therapie ausgegangen.

In der Studie von Bhandari *et al.* 2021, welche eine Gegenüberstellung mit der ZVT PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie ermöglicht, ist ein medianes Gesamtüberleben von 19 Monaten angegeben (Tabelle 4-105).

Insgesamt ergibt sich so ein medianes Gesamtüberleben der entsprechenden Population in den Studien zur ZVT zwischen 19 und 26,4 Monaten im Vergleich zu der unteren Grenze des 95%-KI des medianen Gesamtüberlebens in der Studie LIBRETTO-001 von etwa 28 Monaten (Tabelle 4-105).

Vergleiche zum Gesamtüberleben basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten

Für die Studie von Bhandari *et al.* 2021 lagen keine Kaplan-Meier Kurven vor. Für die Studie von Gautschi *et al.* 2017 lagen nur für die Behandlung mit MKI Kaplan-Meier-Kurven vor; MKI gehören nicht zu den ZVT.

In der Studie von Shen *et al.* 2020 lagen für das Gesamtüberleben Kaplan-Meier-Daten vor. Mit Hilfe der von Guyot *et al.* beschriebenen Methode wurden hieraus patientenindividuelle Daten ermittelt [46], welche in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich den Daten der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt werden.

Um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen der Studie von Shen *et al.* 2020 und der Studie LIBRETTO-001 adäquat zu berücksichtigen, wurde hierbei zusätzlich der Ansatz Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) angewandt. Die Vorgehensweise des MAIC ist sehr ähnlich zur Methode der Gewichtung über den inversen Propensity Score. Beim MAIC wird auf die Momentenmethode zurückgegriffen, um die Koeffizienten zu schätzen [47]. Durch die Momentenmethode werden die mittleren Werte der Kovariablen zwischen den gewichteten patientenindividuellen Daten der Studie LIBRETTO-001 und der Studie von Shen *et al.* 2020 exakt ausgeglichen. Für die Gewichtung wurden alle verfügbaren Daten der Studie von Shen *et al.* 2020 herangezogen, für die es in der Teilpopulation NSCLC 1L eine korrespondierende Angabe in der Studie LIBRETTO-001 gab. Für die Altersgruppen wurde hierzu *post-hoc* ein neuer Trennpunkt definiert (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Erstlinien-Patienten aus der Publikation von Shen *et al.* 2020 zur Wichtung nach der Momentenmethode – weitere Untersuchungen

Merkmal	Selpercatinib LIBRETTO-001 ^a (NSCLC 1L) (N = 69)	Zytotoxische Chemotherapie (Shen <i>et al.</i> 2020) (N = 40) ^b
Demografische Charakteristika zu Baseline		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	26 (37,7)	23 (57,5)
Weiblich	43 (62,3)	17 (42,5)
Altersgruppen, n (%)		
≤ 60 Jahre	30 (43,5)	22 (55,0)
> 60 Jahre ^c	39 (56,5)	18 (45,0)
Raucherhistorie, n (%)		
Nieraucher	48 (69,6)	22 (55,0)
Raucher	21 (30,4)	18 (45,0)
Metastasen im ZNS zu Baseline, n (%)		
Nein	53 (76,8)	30 (75,0)
Ja	16 (23,2)	10 (25,0)
1L: Erstlinie; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); ZNS: Zentrales Nervensystem a: Die Patientenzahlen stammen aus der Datenbank zur Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt 15. Juni 2021). b: Die demografischen Charakteristika für die Erstlinien-Patienten stammen aus Tabelle 2 der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020. c: In den Zulassungsunterlagen zum Wirkstoff Selpercatinib lag der Trennpunkt der Alterskategorien bei 65 Jahren.		

Es werden im Folgenden sowohl die gewichteten (Tabelle 4-107 und Abbildung 4-38) als auch die nicht gewichteten (Tabelle 4-108 und Abbildung 4-39) indirekten Vergleiche gezeigt.

Tabelle 4-107: Vergleich des Gesamtüberlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode*) – Shen *et al.* 2020

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib ^a LIBRETTO-001 ^b (NSCLC 1L) (N = 69)	Zytotoxische Chemotherapie (Shen <i>et al.</i> 2020) (N = 38) ^c
Zielgröße Endpunkt		
Mortalität		
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [32,33; NE]	27,14 ^d [23,97; 35,37]
Selpercatinib ^a vs. zytotoxische Chemotherapie HR [95%-KI] p-Wert	0,60 [0,32; 1,11] p = 0,104 ^e	
Überlebensrate ^{f,g}		
≥ 12 Monate [95%-KI]	90,5 [77,7; 96,1]	92,1 ^d [77,5; 97,4]
≥ 24 Monate [95%-KI]	71,6 [57,0; 82,0]	63,2 ^d [45,9; 76,3]
1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem. * Matching adjusted indirect comparison a: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, ZNS-Metastasen. b: Datenschnitt vom 15. Juni 2021. c: In der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020 werden Patienten nach Erst- (N = 40) und nach Zweitlinien-Therapie (N = 22) betrachtet; für den vorliegenden Vergleich werden nur die Erstlinien-Patienten herangezogen. Für N = 38 der Patienten in der Erstlinien-Therapie liegen Follow-up-Daten zum Überleben vor. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.		

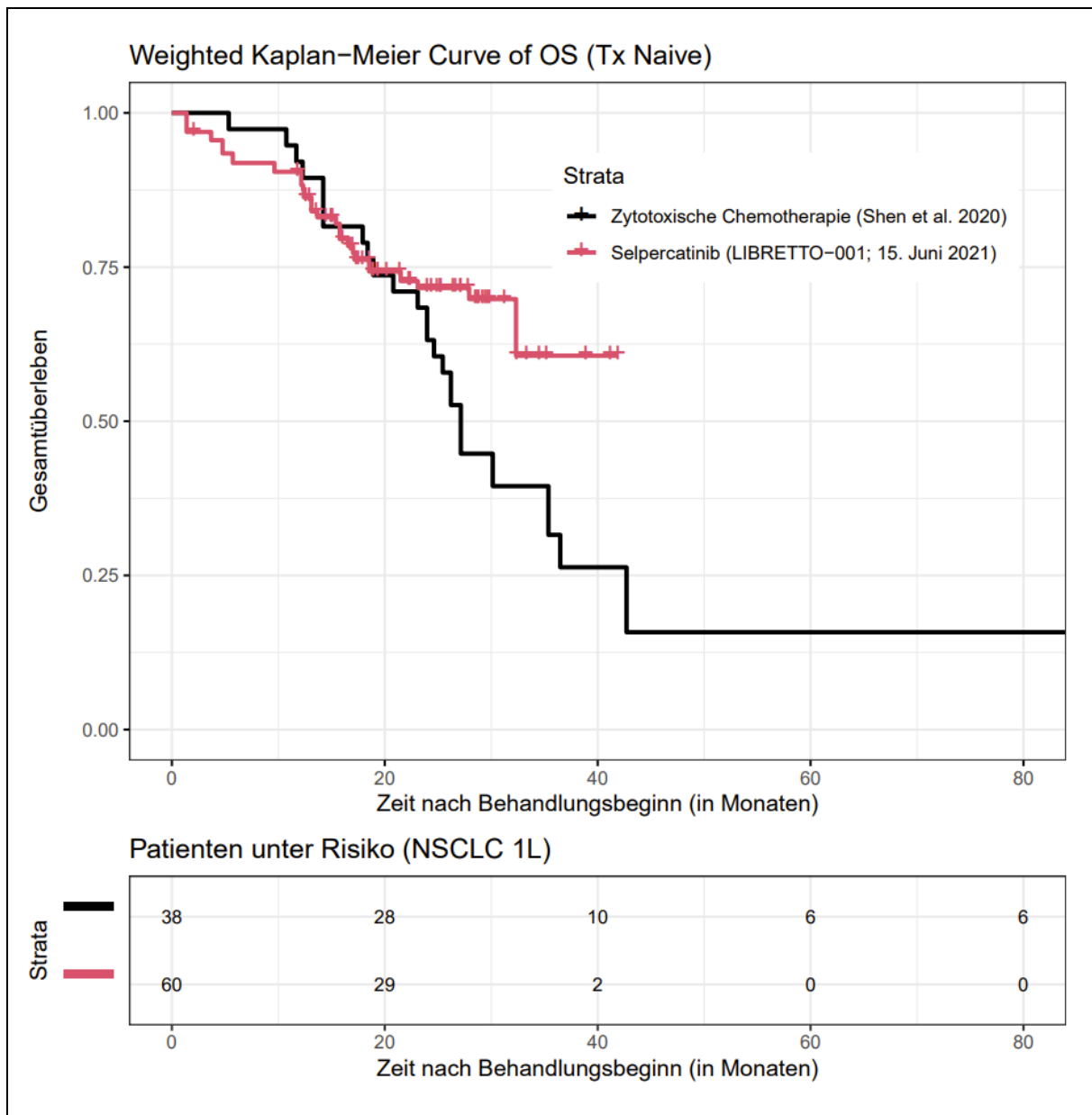


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurven für das mediane Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode) – Shen *et al.* 2020

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Tx: Behandlung (Treatment)

Tabelle 4-108: Vergleich des Gesamtüberlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen *et al.* 2020

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib ^a LIBRETTO-001 ^b (NSCLC 1L) (N = 69)	Zytotoxische Chemotherapie (Shen <i>et al.</i> 2020) (N = 38) ^c
Zielgröße Endpunkt		
Mortalität		
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [27,93; NE]	27,14 ^d [23,97; 35,37]
Selpercatinib ^a vs. zytotoxische Chemotherapie HR [95%-KI] p-Wert	0,63 [0,35; 1,14] p = 0,135 ^e	
Überlebensrate ^{f,g}		
≥ 12 Monate [95%-KI]	92,7 [83,3; 96,9]	92,1 ^d [77,5; 97,4]
≥ 24 Monate [95%-KI]	69,3 [55,2; 79,7]	63,2 ^d [45,9; 76,3]
1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); vs.: versus a: Nicht gewichtet. b: Datenschnitt vom 15. Juni 2021. c: In der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020 werden Patienten nach Erst- (N = 40) und nach Zweitlinien-Therapie (N = 22) betrachtet; für den vorliegenden Vergleich werden nur die Erstlinien-Patienten herangezogen. Für N = 38 der Patienten in der Erstlinien-Therapie liegen Follow-up-Daten zum Überleben vor. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.		

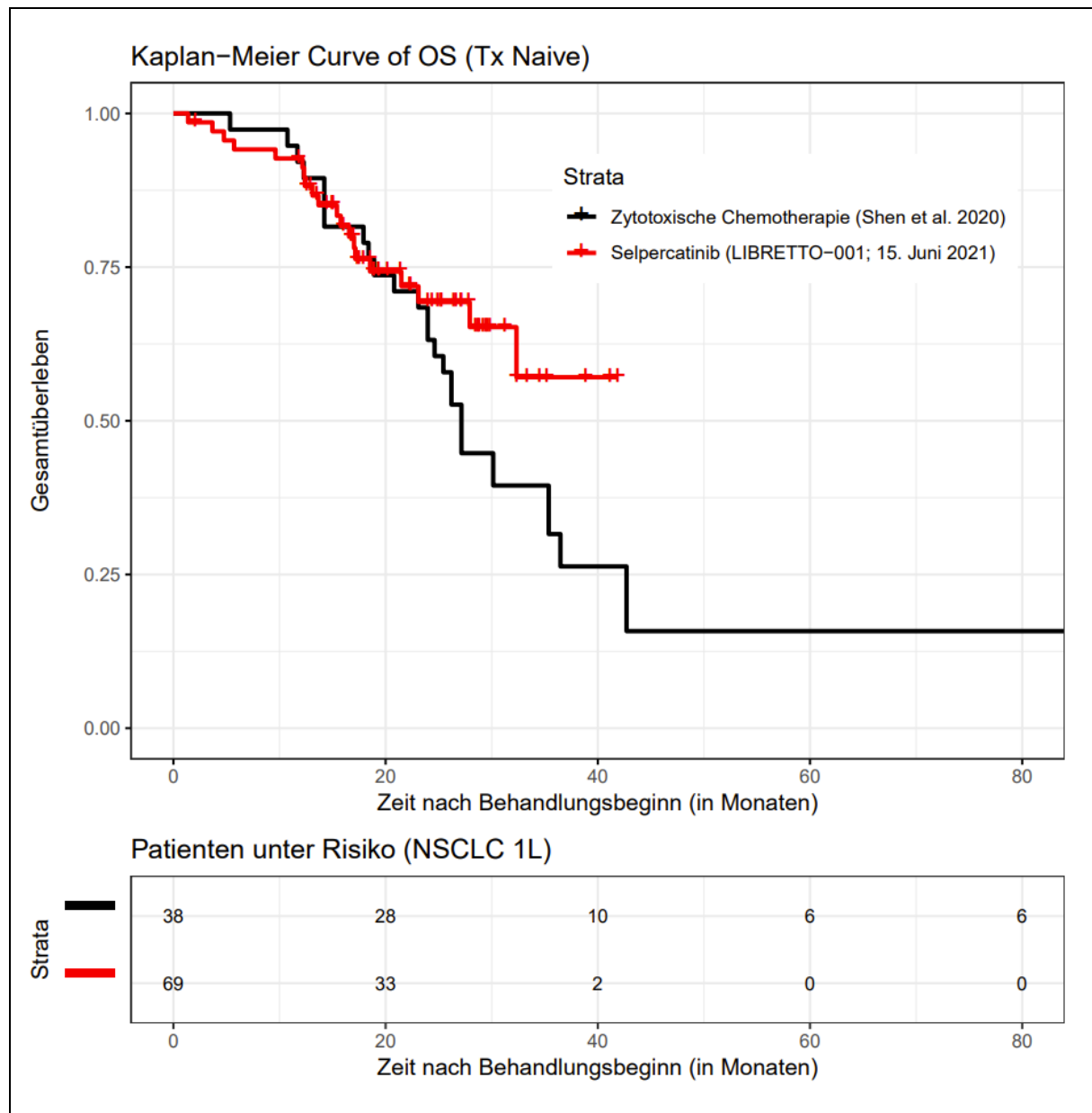


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurven für das mediane Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen *et al.* 2020

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Tx: Behandlung (Treatment)

Die Studie von Shen *et al.* 2020 unterscheidet sich in der Definition des Gesamtüberlebens in Bezug auf die zu betrachtende Zeitspanne erheblich von den anderen Studien. In der Studie von Shen *et al.* 2020 ist das Gesamtüberleben definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der bestätigten Diagnose eines Stadiums IIIb/IV NSCLC bis zum Sterbedatum des Patienten, in den anderen Studien wird dagegen vom Datum der Initiierung der Therapie ausgegangen (Tabelle 4-104). Das mediane Gesamtüberleben in der Studie von Shen *et al.* 2020 ist also möglicherweise überschätzt.

Aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten konnte für die Studie von Shen *et al.* 2020 ein medianes Gesamtüberleben von 27,14 Monaten ermittelt werden [95 %-KI: 23,97; 35,37], was sehr nah am berichteten Schätzer liegt. In einem nach der Momentenmethode gewichteten indirekten Vergleich (Matching Adjusted Indirect Comparison) der Daten aus der Studie von Shen *et al.* 2020 mit den Daten der Teilpopulation NSCLC 1L aus der Studie LIBRETTO-001 ergibt sich ein für Selpercatinib vorteilhaftes HR von 0,60 [95%-KI: 0,32; 1,11]. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,104$; Tabelle 4-107). Auch bei der ungewichteten Analyse zeigt sich dieser statistisch nicht-signifikante Unterschied mit numerischer Tendenz zugunsten von Selpercatinib (HR = 0,63; [95%-KI: 0,35; 1,14]; $p = 0,135$; Tabelle 4-108). Aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten der Studie von Shen *et al.* 2020 konnten für die zytotoxischen Chemotherapien eine 12-Monats-Überlebensrate von 92,1% und eine 24-Monats-Überlebensrate von 63,2% geschätzt werden. Für die Teilpopulation der NSCLC 1L aus der Studie LIBRETTO-001 ergeben sich 12-Monats- und 24-Monats-Überlebensraten von 90,5% und 71,6% (gewichtet, Tabelle 4-107) bzw. 92,7% und 69,3% (ungewichtet, Tabelle 4-108). Aufgrund der ungewöhnlichen Operationalisierung des Gesamtüberlebens (Tabelle 4-104) sind die Überlebensraten in der Studie von Shen *et al.* 2020 möglicherweise überschätzt.

Gesamtfazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

Aufgrund der limitierten Datenlage im Hinblick auf Therapieoptionen für solide Tumore, die eine RET-Fusion aufweisen, können nur wenige Studien für einen Vergleich mit Selpercatinib herangezogen werden. Diese Studien stellen jedoch die beste verfügbare Evidenz auf Seiten der ZVT dar.

Bei der Gegenüberstellung des medianen Gesamtüberlebens zeigte sich, dass die Spanne von 19 bis etwa 26 Monaten in den Studien mit den ZVT (PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie bzw. zytotoxische Chemotherapie) noch unterhalb der unteren Grenze des 95%-KI für das mediane Gesamtüberleben der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 liegt (28 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Teilpopulation NSCLC 1L noch nicht erreicht.

Nur für die zytotoxische Chemotherapie lagen mit der Studie von Shen *et al.* 2020 Daten vor, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Aus dem indirekten Vergleich ergeben sich Hinweise für einen numerischen Vorteil im medianen Gesamtüberleben für die Teilpopulation NSCLC 1L unter Selpercatinib gegenüber den zytotoxischen Chemotherapien (Shen *et al.* 2020, Tabelle 4-107 [MAIC, gewichtet nach der Momentenmethode] und Tabelle 4-108 [ungewichtet]). Für die zytotoxischen Chemotherapien konnte eine 12-Monats-Überlebensrate von 92,1% und eine 24-Monats-Überlebensrate von 63,2% geschätzt werden. Für die Teilpopulation der NSCLC 1L ergeben sich 12-Monats- und 24-Monats-Überlebensraten von 90,5% und 71,6% (gewichtet, Tabelle 4-107) bzw. 92,7% und 69,3% (ungewichtet, Tabelle 4-108). Insbesondere unter dem Aspekt der Langfristigkeit lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Kurven ein Vorteil für Selpercatinib erkennen (Abbildung 4-38 [gewichtet] und Abbildung 4-39 [ungewichtet]). Der indirekte Vergleich des Gesamtüberlebens basierend auf der Studie Shen *et al.* 2020 ist allerdings mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet, da die gewählte

Definition des Gesamtüberlebens in der Studie Shen *et al.* 2020, die sich von der in der Studie LIBRETTO-001 gewählten erheblich unterscheidet, zu einer möglichen Überschätzung des Gesamtüberlebens für die zytotoxische Chemotherapie führt.

Insgesamt ergibt sich aus den dargestellten Analysen ein Hinweis darauf, dass Patienten, welche mit Selpercatinib in der Erstlinie behandelt werden, gegenüber einer Therapie mit der ZVT profitieren.

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

4.3.2.4.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/ Referenz	Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (NSCLC 1L)	Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen ($\pm$ 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen ($\pm$ 7 Tage). Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde für Patienten rechtszensiert. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Rate des progressionsfreien Überlebens ($\geq$ 12 Monate, $\geq$ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet. Die mediane Beobachtungsdauer wurde über den PROC LIFETEST unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt; dabei wurde alpha als 0,05 festgelegt. Der Median wurde aus dem Quartilen-Datensatz selektiert. Zu weiteren Details siehe Tabelle 4-48 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Therapie Studie/ Referenz	Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben
Zytotoxische Chemotherapie	
Gautschi <i>et al.</i> 2017	Das progressionsfreie Überleben wurde gemessen vom Zeitpunkt der ersten Verabreichung eines Wirkstoffes bis zu einer Progression gemäß RECIST 1.1 oder Tod durch jegliche Ursache. Patienten, welche zum Zeitpunkt der Analyse noch ohne Progress am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-Ups zensiert.
Shen <i>et al.</i> 2020	Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Initiierung der Therapie bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache) oder bis zum letzten Follow-Up (12. April 2019), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	
Bhandari <i>et al.</i> 2021	Das Index-Datum wurde als das Datum der Diagnose des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC definiert. Das progressionsfreie Überleben wurde nur in der CGDB erhoben. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenbank-Cut-Offs zensiert, wenn kein Ereignis eingetreten war. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt. In der GHD lagen keine Angaben zum progressionsfreien Überleben vor.
CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; GHD: Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™); IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection.	

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.

Es wird auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (Tabelle 4-102 in Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

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

Gegenüberstellung des berichteten progressionsfreien Überlebens

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit der ZVT wurden die berichteten medianen Zeiten des progressionsfreien Überlebens entnommen. Diese werden im Folgenden dargestellt und dem medianen progressionsfreien Überleben, welches in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 4-110: Gegenüberstellung des berichteten progressionsfreien Überlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/Referenz	N	Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
Morbidität			
Selpercatinib			
LIBRETTO-001 (NSCLC 1L) ^a	69	21,95 [13,83; NE]	21,91
Zytotoxische Chemotherapie			
Gautschi <i>et al.</i> 2017 ^b	84	7,8 [5,3; 10,2]	k.A.
Shen <i>et al.</i> 2020 ^c	22	9,2 [k.A.; k.A.]	k.A.
Shen <i>et al.</i> 2020 ^d	18	5,2 [k.A.; k.A.]	k.A.
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie^e			
Bhandari <i>et al.</i> 2021	12	5,4 [1,4; 14,2]	k.A. ^f
1L: Erstlinie; CPP: Carboplatin + Pembrolizumab + Pemetrexed; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer) a: Die vollständigen Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) zum Gesamtüberleben werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 berichtet. b: Es werden die Daten der in der Erstlinie mit einer Platin-Dublette behandelten Patienten aus der Publikation von Gautschi <i>et al.</i> 2017 berichtet. c: Pemetrexed-basierte Chemotherapie d: Chemotherapie ohne Pemetrexed e: Es werden die Daten der in der Erstlinie mit CPP behandelten Patienten der CGDB berichtet. f: Die mediane Dauer der Erstlinien-Behandlung mit CPP war 3,5 Monate [95%-KI: 0,7; 16,8].			

Das progressionsfreie Überleben unter zytotoxischer Chemotherapie (Studien von Gautschi *et al.* 2017 und Shen *et al.* 2020) liegt zwischen 5,2 und 9,2 Monaten (Tabelle 4-110). Unter einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Studie von Bhandari *et al.* 2021) wird ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,4 Monaten beobachtet. Somit ergeben sich über alle ZVT hinweg ein medianes progressionsfreies Überleben zwischen 5,2 und 9,2 Monaten im Vergleich zu 21,95 Monaten für die Teilpopulation NSCLC 1L in der Studie LIBRETTO-001.

Vergleiche zum progressionsfreien Überleben basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten

Für die Studien von Bhandari *et al.* 2021, Gautschi *et al.* 2017 und Lee *et al.* 2020 lagen in den Veröffentlichungen keine verwertbaren Kaplan-Meier Kurven vor. Es konnten daher keine Kaplan-Meier-Daten für diese Studien rekonstruiert und keine Analysen durchgeführt werden,

In der Studie von Shen *et al.* 2020 lagen für das progressionsfreie Überleben Kaplan-Meier-Daten vor. Mit Hilfe der von Guyot *et al.* beschriebenen Methode wurden hieraus patientenindividuelle Daten ermittelt [46], welche in einem indirekten Vergleich den Daten der Teilpopulation NSCLC 1L gegenübergestellt werden.

Um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen der Studie von Shen *et al.* 2020 und der Studie LIBRETTO-001 adäquat zu berücksichtigen, wurde hierbei zusätzlich der Ansatz MAIC angewandt. Die Vorgehensweise des MAIC ist sehr ähnlich zur Methode der Gewichtung über den inversen Propensity Score. Beim MAIC wird auf die Momentenmethode zurückgegriffen, um die Koeffizienten zu schätzen [47]. Durch die Momentenmethode werden die mittleren Werte der Kovariablen zwischen den gewichteten patientenindividuellen Daten der Studie LIBRETTO-001 und der Studie von Shen *et al.* 2020 exakt ausgeglichen. Für die Gewichtung wurden alle verfügbaren Daten der Studie von Shen *et al.* 2020 herangezogen, für die es in der Teilpopulation NSCLC 1L eine korrespondierende Angabe in der Studie LIBRETTO-001 gab, für die Altersgruppen wurde hierzu *post-hoc* ein neuer Trennpunkt definiert Tabelle 4-106.

Im Folgenden werden sowohl die gewichteten (Tabelle 4-111 und Abbildung 4-40) als auch die ungewichteten (Tabelle 4-112 und Abbildung 4-41) indirekten Vergleiche gezeigt.

Tabelle 4-111: Vergleich des progressionsfreien Überlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode*) – Shen *et al.* 2020

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib ^a LIBRETTO-001 ^b (NSCLC 1L) (N = 69)	Zytotoxische Chemotherapie (Shen <i>et al.</i> 2020) (N = 40) ^c
Zielgröße Endpunkt		
Morbidität		
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	21,88 [9,23; NE]	7,70 ^d [6,74; 9,13]
Selpercatinib ^a vs. zytotoxische Chemotherapie HR [95%-KI] p-Wert	0,32 [0,19; 0,55] p = <0,001 ^e	
Rate des progressionsfreies Überlebens ^{f,g}		
≥ 12 Monate [95%-KI]	63,4 [47,2; 75,7]	22,5 ^d [11,2; 36,3]
≥ 24 Monate [95%-KI]	42,6 [27,1; 57,3]	5,0 ^d [0,9; 14,8]
1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem. * Matching adjusted indirect comparison a: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, ZNS-Metastasen. b: Datenschnitt vom 15. Juni 2021. c: In der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020 werden Patienten nach Erst- (N = 40) und nach Zweitlinien-Therapie (N = 22) betrachtet; für den vorliegenden Vergleich werden nur die Erstlinien-Patienten herangezogen. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.		

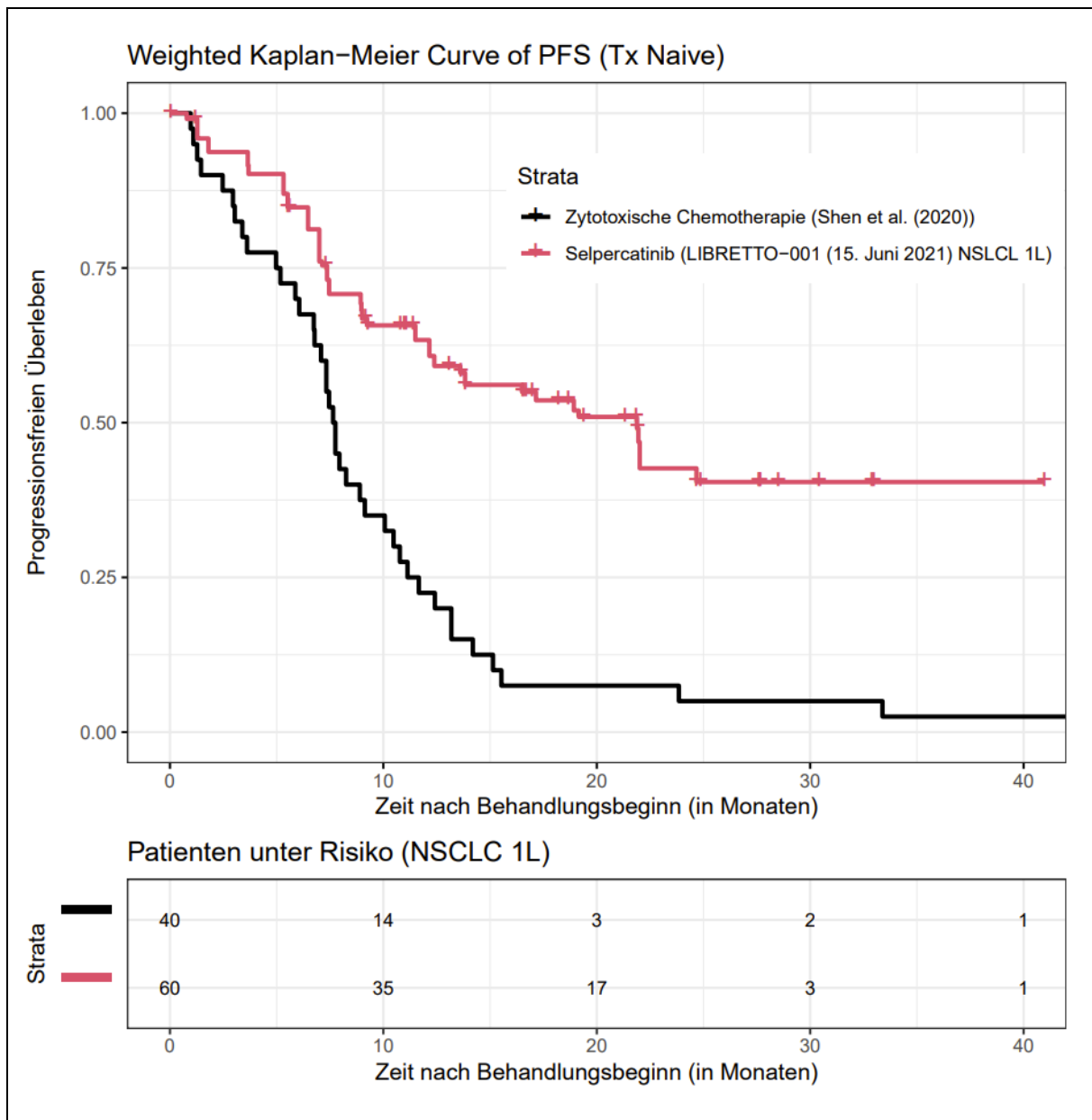


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurven für das mediane progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (gewichtet nach der Momentenmethode) – Shen *et al.* 2020

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Tx: Behandlung (Treatment)

Tabelle 4-112: Vergleich des progressionsfreien Überlebens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen *et al.* 2020

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib ^a LIBRETTO-001 ^b (NSCLC 1L) (N = 69)	Zytotoxische Chemotherapie (Shen <i>et al.</i> 2020) (N = 40) ^c
Zielgröße Endpunkt		
Morbidity		
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	21,95 [13,83; NE]	7,70 ^d [6,74; 9,13]
Selpercatinib ^a vs. zytotoxische Chemotherapie HR [95%-KI] p-Wert	0,27 [0,17; 0,44] p = <0,001 ^e	
Rate des progressionsfreies Überlebens ^{f,g}		
≥ 12 Monate [95%-KI]	70,6 [57,8; 80,2]	22,5 ^d [11,2; 36,3]
≥ 24 Monate [95%-KI]	41,6 [26,8; 55,8]	5,0 ^d [0,9; 14,8]
1L: Erstlinie; HR: Hazard Ratio; k.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); vs.: versus. a: Nicht gewichtet. b: Datenschnitt vom 15. Juni 2021. c: In der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020 werden Patienten nach Erst- (N = 40) und nach Zweitlinien-Therapie (N = 22) betrachtet; für den vorliegenden Vergleich werden nur die Erstlinien-Patienten herangezogen. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.		

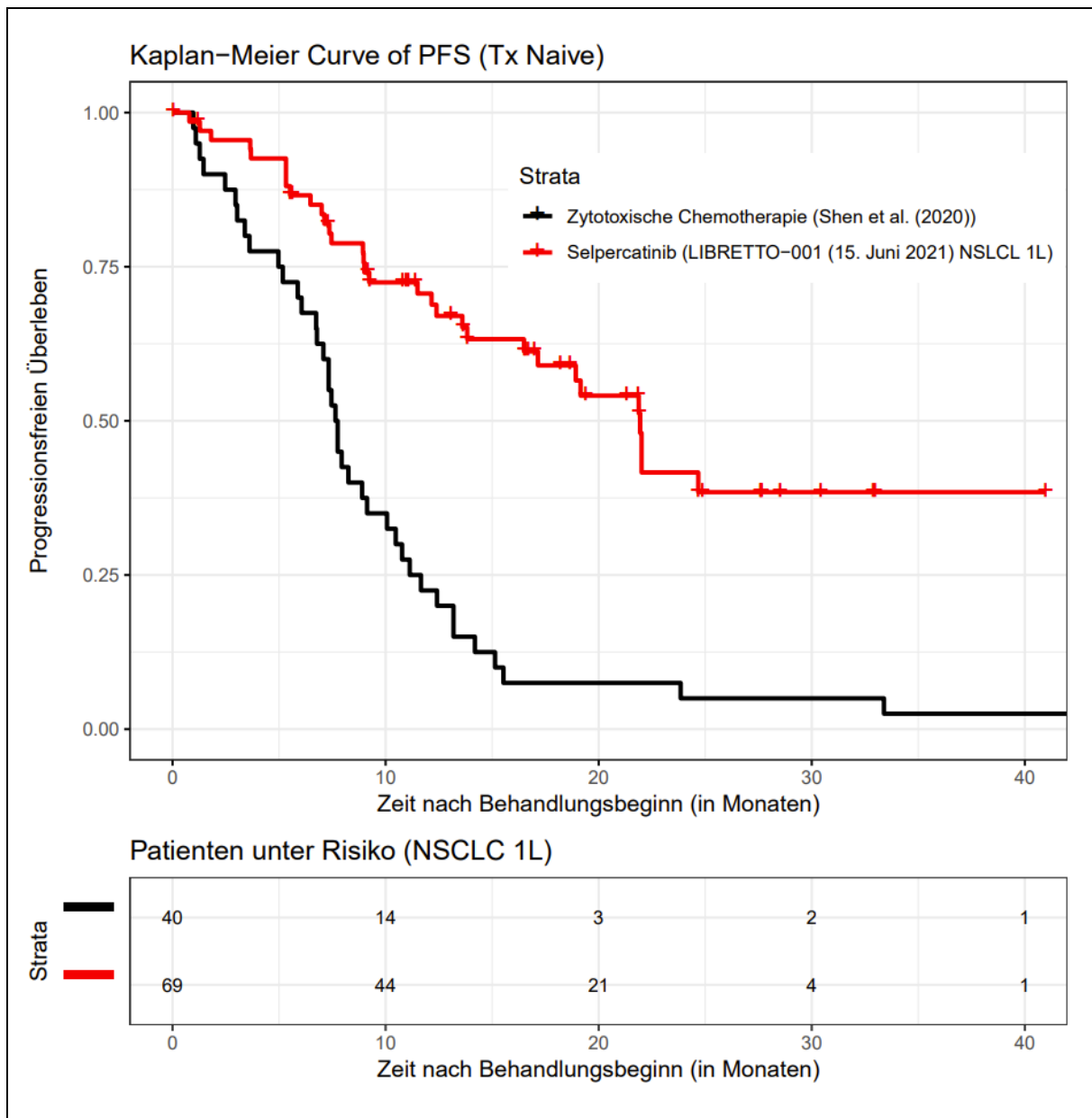


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven für das mediane progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (nicht gewichtet) – Shen *et al.* 2020

1L: Erstlinie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Tx: Behandlung (Treatment)

In einem nach der Momentenmethode gewichteten indirekten Vergleich (MAIC) hatten die Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L ein medianes progressionsfreies Überleben von 21,88 Monaten [95%-KI: 9,23; NE]. Die Patienten der Studie von Shen *et al.* 2020, welche mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt wurden, hatten ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 7,7 Monaten [95%-KI: 6,74; 9,13]. Die Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L hatten eine im Median statistisch signifikant höhere Chance auf ein progressionsfreies Überleben (HR: 0,32; [95%-KI: 0,19; 0,55]; $p < 0,001$, Tabelle 4-111).

Dies bestätigt sich auch im ungewichteten indirekten Vergleich, hier hatten die Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L ein medianes progressionsfreies Überleben von 21,95 Monaten [95%-KI: 13,83; NE]. Die Patienten der Studie von Shen *et al.* 2020, welche mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt wurden, hatten ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 7,7 Monaten [95%-KI: 6,74; 9,13]. Die Patienten der Teilpopulation NSCLC 1L hatten eine im Median signifikant höhere Chance auf ein progressionsfreies Überleben als Patienten der Studie von Shen *et al.* 2020 (HR: 0,27; [95%-KI: 0,17; 0,44]; $p < 0,001$, Tabelle 4-112).

Aus den Kaplan-Meier-Kurven der Studie von Shen *et al.* 2020 konnten für die zytotoxische Chemotherapie eine 12-Monats-Rate für ein progressionsfreies Überleben von 22,5% und eine 24-Monats-Rate von 5,0% aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten geschätzt werden. Für die Teilpopulation der NSCLC 1L aus der Studie LIBRETTO-001 ergeben sich 12-Monats- und 24-Monats-Raten von 63,4% und 42,6% (gewichtet, Tabelle 4-111) bzw. 70,6% und 41,6% (ungewichtet, Tabelle 4-112).

Gesamtfazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Aufgrund der limitierten Datenlage im Hinblick auf Therapieoptionen für solide Tumore, die eine RET-Fusion aufweisen, können nur wenige Studien für einen Vergleich mit Selpercatinib herangezogen werden. Diese Studien stellen jedoch die beste verfügbare Evidenz auf Seiten der ZVT dar.

Das mediane progressionsfreie Überleben unter Selpercatinib lag für NSCLC-Patienten der Erstlinie in der Studie LIBRETTO-001 bei ca. 22 Monaten. In den betrachteten Studien zu den ZVT lag das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 5,2 und 9,2 Monaten und damit deutlich niedriger als unter Selpercatinib (Tabelle 4-110).

Nur für die zytotoxische Chemotherapie lagen mit der Studie von Shen *et al.* 2020 Daten vor, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Sowohl im gewichteten (HR = 0,32; [95%-KI: 0,19; 0,55]; $p < 0,001$) als auch im ungewichteten (HR = 0,27; [95%-KI: 0,17; 0,44]; $p < 0,001$) indirekten Vergleich wird ein signifikanter Vorteil für Selpercatinib in der Teilpopulation NSCLC 1L gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie (Shen *et al.* 2020, Tabelle 4-111 [gewichtet] und Tabelle 4-112 [ungewichtet]) beobachtet. Für das progressionsfreie Überleben ergibt sich ein Hinweis auf einen Vorteil einer Behandlung mit Selpercatinib in der Erstlinie, dies spiegelt sich auch in den 12- und 24-Monats-Raten zum progressionsfreien Überleben wider, welche mit 63,4%/70,6% (gewichtet/ungewichtet) und 42,6%/41,6% deutlich über jenen

der ZVT mit 22,5% und 5,0% liegen (Tabelle 4-111 [gewichtet] und Tabelle 4-112 [ungewichtet]).

4.3.2.4.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/ Referenz	Operationalisierung von Tumoransprechen
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (NSCLC 1L)	Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrates, der objektiven Ansprechrates bezogen auf das ZNS, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens, der Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS und der Zeit bis zum Ansprechen bewertet. Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage). Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt. Es wurden folgenden Variablen zum Tumoransprechen beschrieben: <u>Bestes Gesamtansprechen</u> Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten und umfasst CR, PR, SD und PD. <u>Krankheitskontrollrate</u> Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder bestätigter SD* als bestes Gesamtansprechen. <u>Objektive Ansprechrates</u> Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. <u>Objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS</u> Die objektive Ansprechrates bezogen auf ZNS wurde analog zur objektiven Ansprechrates ermittelt (das CR oder PR bezieht sich auf die ZNS-Metastasen). <u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Zu weiteren Details, siehe auch in Tabelle 4-51 Abschnitt 4.3.2.3.3.3.

Therapie Studie/ Referenz	Operationalisierung von Tumoransprechen
Zytotoxische Chemotherapie	
Gautschi <i>et al.</i> 2017	Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.1 erhoben. Als bestes Ansprechen wurde ein CR oder PR, welches mindestens einmal während der Dauer der Therapie erreicht werden musste, definiert. Das Tumoransprechen wird als 'bestes Ansprechen' und nicht als 'objektive Ansprechrare' bezeichnet. Dies wird begründet mit den Limitationen des Registers und dem Fehlen eines formalen Plans zur Bewertung des Ansprechens jedes einzelnen Patienten. So konnte die Bestätigung des Ansprechens nicht evaluiert werden, und eine objektive Ansprechrare konnte demzufolge nicht berechnet werden. Das Ansprechen ist aber, wie die objektive Ansprechrare in der Studie LIBRETTO-001, definiert als komplettes Ansprechen plus partielles Ansprechen.
Lee <i>et al.</i> 2020	Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels RECIST 1.1 erhoben. Zur Beurteilung des Ansprechens wurde entweder ein Röntgenthorax oder eine Computertomographie verwendet und anhand der Gesamtansprechrare und der Krankheitskontrollrate bewertet. Eine Definition dieser Raten wird nicht angeführt.
Shen <i>et al.</i> 2020	Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.1 alle 6 Wochen durch Computertomographie erhoben und anhand der objektiven Ansprechrare und der Krankheitskontrollrate bewertet. Eine bestätigende Untersuchung des Ansprechens wurde nicht durchgeführt. <u>Objektive Ansprechrare</u> Die objektive Ansprechrare ist definiert als Anteil der Patienten mit einem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. <u>Krankheitskontrollrate</u> Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder bestätigter SD als bestes Gesamtansprechen. Angaben zur Dauer der stabilen Erkrankung fehlen.
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie	
Bhandari <i>et al.</i> 2021	In der CGDB wurde das Ansprechen vom Arzt anhand der Krankheitsschwere in der klinischen Praxis nach radiografischer Erfassung bewertet. Die Krankheitsschwere wurde als PD, SD, PR, oder CR definiert. Alle Patienten ohne Ansprechen innerhalb der Therapielinie wurden als fehlende Werte interpretiert. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. In der GHD lagen keine Angaben zum Ansprechen vor. Das Index-Datum wurde als das Datum der Diagnose des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC definiert.
CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); GHD: Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™); IRC: Independent Review Committee; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD*: SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen; ZNS: Zentrales Nervensystem	

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.

Es wird auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (Tabelle 4-102 in Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

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

Vergleich des Tumoransprechens (über die Ansprechrates)

Tabelle 4-114: Vergleich des Tumoransprechens (Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Gautschi *et al.* 2017

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001^a (NSCLC 1L) Patienten mit Ereignis n/N (%) [95%-KI]	Zytotoxische Chemotherapie (Gautschi <i>et al.</i> 2017) Patienten mit Ereignis n/N^b (%) [95%-KI]	Selpercatinib vs. zytotoxische Chemotherapie RR [95%-KI] p-Wert^c
Zielgröße Endpunkt			
Morbidität			
Ansprechrates ^d	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]	33/65 (50,8) [38,1; 63,4] ^e	3,1 [1,7; 5,6] ^f p = <0,001 ^g
1L: Erstlinie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RR: Relatives Risiko; vs.: versus. a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021. b: Es werden die Daten der in der Erstlinie mit einer Platin-Dublette behandelten Patienten aus der Publikation von Gautschi <i>et al.</i> 2017 berichtet. c: Das KI sowie der p-Wert wurden näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. d: In der Publikation von Gautschi <i>et al.</i> 2017 wird das Tumoransprechen als 'bestes Ansprechen' und nicht als 'objektive Ansprechrates' bezeichnet. Dies wird begründet mit den Limitationen des Registers und dem Fehlen eines formalen Plans zur Bewertung des Ansprechens jedes einzelnen Patienten. So konnte die Bestätigung des Ansprechens nicht evaluiert werden, und eine objektive Ansprechrates konnte demzufolge nicht berechnet werden. Das Ansprechen ist aber, wie die objektive Ansprechrates in der Studie LIBRETTO-001, definiert als komplettes Ansprechen plus partielles Ansprechen. e: Das zugehörige 95%-KI wurden mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet. f: Das RR wurde mittels einer unbedingten Maximum-Likelihood Schätzung nach Wald berechnet, das KI wurde mittels Normal-Approximation (Wald) berechnet. g: Zweiseitiger p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test.			

Tabelle 4-115: Vergleich des Tumoransprechens (Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Lee *et al.* 2020

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001^a (NSCLC 1L) Patienten mit Ereignis n/N (%) [95%-KI]	Zytotoxische Chemotherapie (Lee <i>et al.</i> 2020) Patienten mit Ereignis n/N^b (%) [95%-KI]	Selpercatinib vs. zytotoxische Chemotherapie RR [95%-KI] p-Wert^c
Zielgröße Endpunkt			
Morbidität			
Ansprechrate ^d	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]	26/36 (72,2) [54,8; 85,8] ^e	1,7 [0,8; 3,7] ^f p = 0,150 ^g
1L: Erstlinie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RR: Relatives Risiko; vs.: versus. a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Es werden die Daten der in der Erstlinie mit zytotoxischer Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed) behandelten Patienten berichtet. c: Das KI sowie der p-Wert wurden näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. d: In der Publikation von Lee <i>et al.</i> 2020 wird die Ansprechrate als Gesamtansprechrate / Bestes Ansprechen berichtet, keiner der Erstlinien-Patienten weist ein komplettes Ansprechen auf. e: Das zugehörige 95%-KI wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet. f: Das RR wurde mittels einer unbedingten Maximum-Likelihood Schätzung nach Wald berechnet, das KI wurde mittels Normal-Approximation (Wald) berechnet. g: Zweiseitiger p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test.			

Tabelle 4-116: Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Shen *et al.* 2020

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 ^a (NSCLC 1L) Patienten mit Ereignis n/N (%) [95%-KI]	Zytotoxische Chemotherapie (Shen <i>et al.</i> 2020) Patienten mit Ereignis n/N ^b (%) [95%-KI]	Selpercatinib vs. zytotoxische Chemotherapie RR [95%-KI] p-Wert ^c
Zielgröße Endpunkt			
Morbidität			
Objektive Ansprechrate	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]	19/40 (47,5) [31,5; 63,9] ^d	3,3 [1,8; 6,1] ^e p = <0,001 ^f
1L: Erstlinie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RR: Relatives Risiko; vs.: versus. a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021. b: In der Publikation von Shen <i>et al.</i> 2020 werden Patienten nach Erst- (N = 40) und nach Zweitlinien-Therapie (N = 22) betrachtet; für den vorliegenden Vergleich werden nur die Erstlinien-Patienten herangezogen. c: Das KI sowie der p-Wert wurden näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. d: Das zugehörige 95%-KI wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet. e: Das RR wurde mittels einer unbedingten Maximum-Likelihood Schätzung nach Wald berechnet; das KI wurde mittels Normal-Approximation (Wald) berechnet. f: Zweiseitiger p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test.			

Tabelle 4-117: Vergleich des Tumoransprechens (Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) – Bhandari *et al.* 2021

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 ^a (NSCLC 1L) Patienten mit Ereignis n/N (%) [95%-KI]	Kombinations- therapie (Bhandari <i>et al.</i> 2021) Patienten mit Ereignis n/N (%) [95%-KI]	Selpercatinib vs. Kombinations- therapie RR [95%-KI] p-Wert ^b
Zielgröße Endpunkt			
Morbidität			
Ansprechrate ^{c,d}	58/69 (84,1) [73,3; 91,8]	7/13 (53,8) [25,1; 80,8] ^e	2,9 [1,3; 6,4] ^f p = 0,014 ^g
1L: Erstlinie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RR: Relatives Risiko; vs.: versus. a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Das KI sowie der p-Wert wurden näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. c: Vom Arzt bewertetes Ansprechen in der klinischen Praxis (physician-assessed real-world response). d: In der Publikation von Bhandari <i>et al.</i> 2021 werden die Daten der in der Erstlinie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed) behandelten Patienten der Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank berichtet. e: Das zugehörige 95%-KI wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet. f: Das RR wurde mittels einer unbedingten Maximum-Likelihood Schätzung nach Wald berechnet, das KI wurde mittels Normal-Approximation (Wald) berechnet. g: Zweiseitiger p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test.			

Für die Patienten, die in der Erstlinie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Studien von Gautschi *et al.* 2017, Lee *et al.* 2017 und Shen *et al.* 2020) behandelt wurden, ergeben sich Ansprechraten zwischen 47,5% und 72,2% (Tabelle 4-114, Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116).

Patienten, die in der Erstlinie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt wurden (Bhandari *et al.* 2021), liegen mit einer Ansprechrate von 53,8% innerhalb dieses Bereiches (Tabelle 4-117).

Für Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 liegt die Ansprechrate unter Selpercatinib mit 84,1% oberhalb der Raten der betrachteten ZVT.

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit der Studie von Lee *et al.* 2017 zeigte keine statistische Signifikanz (RR: 1,7; [95%-KI: 0,8; 3,7]; p = 0,150). Im Vergleich zu den Studien von Gautschi *et al.* 2017 (RR: 3,1; [95%-KI: 1,7; 5,6]; p < 0,001; Tabelle 4-114), Shen *et al.* 2020 (RR: 3,3; [95%-KI: 1,8; 6,1]; p < 0,001; Tabelle 4-116) und Bhandari *et al.* 2021 (RR: 2,9; [95%-KI: 1,3; 6,4]; p = 0,014; Tabelle 4-117) zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Erstlinien-Behandlung von Selpercatinib gegenüber einer Erstlinien-Behandlung mit den ZVT.

Gesamtfazit zum Endpunkt Tumoransprechen

Die Methoden der Bewertung des Tumoransprechens sind in allen Studien vergleichbar. Da davon auszugehen ist, dass keine zusätzliche Bestätigung des Ansprechens in den Vergleichsstudien vorgenommen wurde und zudem Angaben zu der medianen Beobachtungsdauer fehlen, sind die Angaben zum Tumoransprechen mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch zeigt sich allen Studien eine deutlich höhere Ansprechrate für Selpercatinib gegenüber den ZVT, in den Studien von Gautschi *et al.* 2017 (Tabelle 4-114), Shen *et al.* 2020 (Tabelle 4-116) und Bhandari *et al.* 2021 (Tabelle 4-117) war dieser Unterschied signifikant.

4.3.2.4.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Die zur Verfügung stehenden Quellen der Studien mit der ZVT, welche für die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden, berichten keine gesonderten Subgruppenanalysen. Es können daher für die weiteren Untersuchungen mit den nicht-adjustierten indirekten Vergleichen keine Subgruppenanalysen ergänzt werden.

4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
LIBRETTO-001	[14]	[48-50]	[53-59]
Zytotoxische Chemotherapie			
Gautschi <i>et al.</i> 2017	nicht vorhanden		[66]
Lee <i>et al.</i> 2020			[68]
Shen <i>et al.</i> 2020			[69]
PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie			
Bhandari <i>et al.</i> 2021	nicht vorhanden		[73]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

LIBRETTO-001

Evidenzstufe

Die Zulassung und die Zulassungserweiterung von Selpercatinib basieren auf der internationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 1/2 Studie LIBRETTO-001. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht die Studie LIBRETTO-001 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien, [10]).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Studie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist bei der Studie LIBRETTO-001 auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dennoch stellt die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion dar. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Innerhalb der Studie LIBRETTO-001 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Das Gesamtüberleben ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien; der Tod eines Patienten ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen. Auch beim progressionsfreien Überleben handelt es sich um einen etablierten Endpunkt im onkologischen Setting; eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als relevant angesehen. Das Tumoransprechen wurde in der Studie LIBRETTO-001 durch das IRC nach den RECIST- bzw. den RANO-Kriterien bestimmt. Die im vorliegenden Nutzendossier herangezogenen, patientenberichteten Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik wurden über den für onkologische Anwendungsgebiete entwickelten und validierten generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Basierend auf dem offenen Studiendesign sowie aufgrund fehlender Werte wird das Verzerrungspotenzial für den EORTC QLQ-C30 jedoch als hoch eingestuft. Die in der Studie LIBRETTO-001 auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden im Einklang mit Good Clinical Practice erfasst, unter Verwendung der MedDRA Terminologie kodiert und gemäß den CTCAE-Kriterien in Schweregrade eingeteilt. Wegen des offenen Studiendesigns kann auch für die Endpunkte zur

Sicherheit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Es muss daher für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit von einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden. Alle Endpunkte wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (Abschnitte 4.3.2.3.3.1, 4.3.2.3.3.2 und 4.3.2.3.3.3), daher kann trotz des auf Studienebene potenziell hohen Verzerrungspotenzials von einer adäquaten Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ausgegangen werden.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Zusätzlich zu den Daten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 werden auch Ergebnisse nicht-adjustierter indirekter Vergleiche präsentiert. Da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine Phase 1/2 Studie ohne Vergleichsarm handelt, können keine adjustierten indirekten Vergleiche über einen Brückenkompator durchgeführt werden. Daher wurden die Ergebnisse von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen dargestellt. Zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoptionen für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, stehen erst seit kurzer Zeit zur Verfügung. Daher wurde spezifisch die Wirksamkeit der Blockade von RET in klinischen Studien bisher nur in geringem Umfang analysiert. Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC in Erstlinien-Therapie (NSCLC 1L), die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit der vom G-BA benannten ZVT zu vergleichen.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Intervention herangezogen werden und somit angenommen wird, die Patienten der einzelnen Studien hätten sich in der gleichen Studie befunden. Daher muss von einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden. Im Hinblick auf die Schwere der vorliegenden Erkrankung, den hohen therapeutischen Bedarf sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebiets stellt die im vorliegenden Nutzendossier dargelegte Evidenz gleichermaßen die bestmögliche verfügbare und für die Herleitung des Zusatznutzens hinreichende Evidenz dar.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021. Bei diesen Patienten handelt es sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Population für die Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung von demografischen Merkmalen und krankheitsspezifischen Merkmalen der Teilpopulation NSCLC 1L mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und anderen europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) an der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von Selpercatinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen (Abschnitt 4.3.2.4).

Die nachfolgende Tabelle 4-118 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate)	NE [95%-KI: 27,93; NE]
12-Monats-Überlebensrate	92,7% [95%-KI: 83,3; 96,9]
24-Monats-Überlebensrate	69,3% [95%-KI: 55,2; 79,7]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	21,95 [95%-KI: 13,83; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens	70,6% [95%-KI: 57,8; 80,2]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens	41,6% [95%-KI: 26,8; 55,8]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates (CR+PR)	58 (84,1%) [95%-KI: 73,3; 91,8]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 5)	4 (80,0%) [95%-KI: 28,4; 99,5]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 16)	7 (43,8%) [95%-KI: 19,8; 70,1]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) ^a	20,21 [95%-KI: 12,98; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) – ZNS ^a Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 5)	9,03 [95%-KI: 5,09; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) – ZNS ^a Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen (N ^{ZNS} = 16)	NE [95%-KI: 5,09; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^a	1,81 [95%-KI: 1,71; 1,87]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b	
Fatigue (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	20 (37,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (15,1)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Schmerzen (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (11,3)
Übelkeit und Erbrechen (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (20,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Dyspnoe (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (1,9)
Schlaflosigkeit (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Appetitverlust (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (18,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Verstopfung (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (7,5)
Diarrhö (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	11 (20,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^b	
Globaler Gesundheitsstatus (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	15 (28,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Physische Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (26,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Emotionale Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (7,5)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Rollenfunktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (3,8)
Kognitive Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	12 (22,6)
Soziale Funktion (N' = 53)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (30,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (5,7)
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	69 (100)
CTCAE-Grad < 3, n (%)	19 (27,5)
CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	50 (72,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26 (37,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (10,1)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	33 (47,8)
Erkrankung der Leber (therapiebedingt), n (%)	40 (58,0)
Überempfindlichkeit, n (%)	5 (7,2)
Hypertonie, n (%)	31 (44,9)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	14 (20,3)
1L: Erstlinie; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Lung Cancer); N^{ZNS}: Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bzw. Patienten mit messbaren und nichtmessbaren ZNS-Metastasen; PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD*: Stabile Erkrankung (Stable Disease) über mindestens 16 Wochen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; ZNS: zentrales Nervensystem. a: bezogen auf die Responder. b: MID von 10 Punkten.	

Daten aus der Studie LIBRETTO-001 für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET Fusions-positivem NSCLC 1L**Mortalität**

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem fortgeschrittenem NSCLC.

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 92,7% [95%-KI: 83,3; 96,9] und die 24-Monats-Überlebensrate 69,3% [95%-KI: 55,2; 79,7]. Es verstarben bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 20 Patienten (29,0%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst (Abschnitt 4.2.5.2). In der Zeit ohne Progress kann sich der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 21,95 Monaten [95%-KI: 13,83; NE]. Die 12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 70,6% [95%-KI: 57,8; 80,2], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 41,6% [95%-KI: 26,8; 55,8].

Tumoransprechen

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die objektive Ansprechrates, diese erlaubt auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Auch im klinischen Alltag gilt das Tumoransprechen als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Relevanz des Endpunkts für den Patienten und dessen Therapie ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die **objektive Ansprechrates** (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 84,1% [95%-KI: 73,3; 91,8].

Die **objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS** lag bei 80,0% [95%-KI: 28,4; 99,5] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und 43,8% [95%-KI: 19,8; 70,1] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Die **mediane Dauer des Ansprechens** lag bei 20,21 Monaten [95%-KI: 12,98; NE]. Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug 1,81 Monate [95%-KI: 1,71; 1,87].

Die **mediane Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS** für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen lag bei 9,03 Monaten [95%-KI: 5,09; NE], sie wurde jedoch für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen nicht erreicht.

Insgesamt zeigte sich für die Patienten in der Erstlinie unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Tumoransprechrates. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend. Darüber hinaus zeigen die Daten ein bedeutendes intrakranielles Ansprechen, insbesondere bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen.

Symptomatik

Als weitere Komponente für die Zielgröße „Morbidität“ stehen die Ergebnisse der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zur Verfügung. Weitere Details zum Fragebogen und der Patientenrelevanz finden sich in Abschnitt 4.2.5.2. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Responderanalyse basierend auf einem MID von 10 Punkten herangezogen [41; 42]. Anhaltende Verbesserung der Symptomatik ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Eine anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Die Responderschwelle von 10 Punkten entspricht der bislang akzeptierten Responderschwelle bei diesen Instrumenten und wird vom G-BA als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15% (entsprechend 15 Punkten) betrachtet [63].

Zu Baseline zeigten sich gemäß den Grenzwerten nach Giesinger *et al.* 2020 insbesondere für folgende Symptome eine klinische relevante Symptomlast (Angaben als Mittelwert [STD]): Fatigue (40,0 [26,98]), Schmerzen (30,5 [29,00]), Übelkeit und Erbrechen (9,4 [18,64]) sowie Dyspnoe (29,6 [31,12]). Die Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung der Fatigue (37,7%; 20 Patienten), Schmerzen (32,1%; 17 Patienten) und Dyspnoe (32,1%; 17 Patienten), jeweils unter Berücksichtigung der klinischen Relevanzschwellen. Die Diarrhö blieb über den Verlauf der Behandlung ein zu berücksichtigendes Ereignis. Zu Beginn der Behandlung berichtete etwa ein Drittel der Patienten von einer Verschlechterung von Verstopfungen, im Verlauf der Behandlung besserte sich dieser Zustand jedoch.

In der Gesamtschau zeigten die meisten Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib zumindest eine stabile Symptomatik über alle Symptomskalen. Insbesondere die Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe, die zu Baseline eine klinische relevante Beeinträchtigung gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [64] aufzeigten, verdeutlichen eine patientenrelevante Verbesserungen der Symptomatik unter Selpercatinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 werden der Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Auch hier basiert die Ableitung des Zusatznutzens auf Responderanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten [41; 42]).

Zu Baseline zeigte sich für die physische Funktion (Mittelwert: 74,3 STD: [24,75], Anhang 4-K5) eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [64].

Über ein Viertel der Patienten zeigte eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion. Es zeigte sich zudem eine anhaltende Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus für 28,3% der Patienten. Des Weiteren verbesserten sich emotionale Funktion und Rollenfunktion anhaltend bei jeweils 32,1% der Patienten. Darüber hinaus zeigte ein hoher Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion (30,2%; 17 Patienten).

In der Gesamtschau zeigen die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine deutliche Verbesserung im globalen Gesundheitsstatus und in mehreren Funktionsskalen.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie ist als akzeptabel zu bezeichnen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Teilpopulationen und in den bislang untersuchten Anwendungsgebieten. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 69 Patienten mindestens ein UE auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wider. Es hatten 50 Patienten (72,5%) ein UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Bei 26 Patienten (37,7%) traten SUE auf; die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 7 Patienten (10,1%) jedoch relativ gering. Die drei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC gemäß MedDRA, Version 21.0) waren bei 62 Patienten (89,9%) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit den UE nach bevorzugtem Begriff [Preferred Term, PT] Mundtrockenheit bei 34 Patienten (49,3%) und Diarrhö bei 28 Patienten (40,6%), bei 54 Patienten (78,3%) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit den PT Fatigue bei 26 Patienten (37,7%) und Ödem peripher bei 21 Patienten (30,4%) und bei 53 Patienten (76,8%) Untersuchungen mit den PT Aspartat-Aminotransferase (AST) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT) bei 32 (46,4%) bzw. 29 Patienten (42,0%).

Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, AESI)

Das AESI AST bzw. ALT erhöht trat bei fast der Hälfte der Patienten auf (47,8%; 33 Patienten), bei den meisten Patienten (30,4%, 21 Patienten) waren die Beschwerden mild oder moderat, bei 12 Patienten (17,4%) waren diese schwer, bei nur je einem Patienten (1,4%) war die Ausprägung schwerwiegend oder es kam zu einem Behandlungsabbruch. Bei ALT und AST handelt es sich um Laborparameter; die erhöhten Serumspiegel dieser Enzyme sind als solche von den Patienten zunächst nicht wahrnehmbar. Ansteigende Serumspiegel werden aber als Hinweise auf eine mögliche Schädigung der Leber interpretiert. Die Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 zeigte, dass der Anstieg der ALT- bzw. AST-Spiegel zu einem ähnlichen Zeitpunkt, in einer frühen Phase der Behandlung mit Selpercatinib, einsetzte (mediane Zeit bis zum ersten Anstieg etwa 4,1 Wochen [15]). Basierend auf dieser Beobachtung wurden die Spiegel in der frühen Phase der Behandlung häufiger überprüft, und

es wurde eine wirksame Strategie der Dosismodifikation implementiert. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel [15].

Erkrankung der Leber (therapiebedingt, AESI)

Über die Hälfte der Patienten hatte eine therapiebedingte Erkrankung der Leber (58,0%; 40 Patienten), wovon diese bei den meisten Patienten (37,7%, 26 Patienten) milder oder moderater Ausprägung war. Bei 14 Patienten (20,3%) war die Ausprägung schwer, nur je 1 Patient (1,4%) hatte eine schwerwiegende Ausprägung oder brach die Behandlung aufgrund einer therapiebedingten Erkrankung der Leber ab. Zusammen mit einer Erhöhung von AST bzw. ALT gehört eine therapiebedingte Erkrankung der Leber zu den vermuteten UE einer Behandlung mit Selpercatinib. Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen Spiegel waren Strategien zur effektiv in der Behandlung einer therapiebedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Selpercatinib zeigte sich lediglich bei 5 Patienten (7,1%), hiervon milder oder moderater Ausprägung bei 2 Patienten (2,9%) und bei 3 Patienten (4,3%) schwerer Ausprägung. Bei 2 Patienten (2,9%) war die Ausprägung schwerwiegend und bei 1 Patient (1,4%) kam es zu einem Behandlungsabbruch.

Im Rahmen der Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 wurde festgestellt, dass das AESI „mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehende Arzneimittelüberempfindlichkeit“ zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftrat (im Median nach 1,7 Wochen. Patienten mit diesem AESI zeigten eine Gruppe von Symptomen, zu denen Fieber, Ausschlag, Arthralgien oder Myalgien mit einer gleichzeitig auftretenden Erniedrigung der Thrombozytenzahl beziehungsweise einem Anstieg der Transaminasen-Spiegel zählten [14; 59]). Insgesamt brach nur 1 Patient die Behandlung aufgrund einer Arzneimittelüberempfindlichkeit vollständig ab. Die UE waren in der Regel leicht durch eine Unterbrechung der Behandlung, die Gabe von Steroiden und eine langsame Dosissteigerung von Selpercatinib zu kontrollieren [1]).

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 31 Patienten (44,9%). Die meisten Patienten (24,6%, 17 Patienten) hatte eine milde oder moderate Ausprägung, bei 14 Patienten (20,3%) war diese schwer. Es traten keine schwerwiegende Hypertonie auf und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund einer Hypertonie. Eine Hypertonie CTCAE-Grad 3 liegt nach den CTCAE-Kriterien vor bei einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck von mindestens 100 mmHg und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus mindestens zwei Blutdruckmedikamenten oder einer Intensivierung der bestehenden Blutdrucktherapie [26]. Eine Hypertonie ist einfach zu überwachen und medikamentös zu behandeln.

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 14 Patienten (20,3%) auf. Im klinischen Entwicklungsprogramm konnten keine klinisch relevanten UE, welche in einem Zusammenhang mit einem verlängerten QT-Intervall stehen können, beobachtet werden (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de Pointes). Allerdings können Dosismodifikationen oder -unterbrechungen erforderlich sein. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts traten keine dauerhaften Unterbrechungen der Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls auf [65].

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten, trotz der längeren medianen Behandlungsdauer und der größeren Zahl behandelter Patienten. Selpercatinib ist durch leicht zu identifizierende UE gekennzeichnet, die in der Regel niedriggradig und gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-001 gut vertragen.

Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Bei der Gegenüberstellung des medianen Gesamtüberlebens unter Selpercatinib bzw. unter den ZVT zeigte sich, dass die Spanne von 19 Monaten (PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie) bis etwa 26 Monaten (zytotoxische Chemotherapie) aus den Studien mit den ZVT noch unterhalb der unteren Grenze des 95%-KI des medianen Gesamtüberlebens für die Teilpopulation NSCLC 1L aus der Studie LIBRETTO-001 liegt (untere Grenze des 95%-KI: 27,93 Monate; medianes Gesamtüberleben nicht erreicht). Beim indirekten Vergleich des Gesamtüberlebens ist selbst angesichts einer möglichen Überschätzung des Gesamtüberlebens in der Studie von Shen *et al.* 2020 aufgrund einer divergierenden Operationalisierung ein Vorteil für Selpercatinib ersichtlich (gewichtet: HR: 0,60; 95%-KI: [0,32; 1,11]; $p = 0,104$; nicht gewichtet: 0,63; 95%-KI: [0,35; 1,14]; $p = 0,135$). Die untere Grenze des 95%-KI von Selpercatinib in der Teilpopulation NSCLC 1L liegt in beiden Fällen (gewichtet: 32,33; nicht gewichtet: 27,93) oberhalb des medianen Gesamtüberlebens unter einer zytotoxischen Chemotherapie in der Studie von Shen *et al.* 2020 (27,14; 95%-KI: 23,97; 35,37).

Die 12-Monats-Überlebensraten unter Selpercatinib und unter einer zytotoxischen Chemotherapie waren vergleichbar (≥ 12 Monate: NSCLC 1L (gewichtet): 90,5; 95%-KI: [77,7; 96,1] und NSCLC 1L (nicht gewichtet): 92,7; 95%-KI: [83,3; 96,9] vs. Shen *et al.* 2020: 92,1; 95%-KI: [77,5; 97,4]). Bei den 24-Monats-Überlebensraten zeigte sich ein Vorteil für Selpercatinib in der Teilpopulation NSCLC 1L (gewichtet: 71,6; 95%-KI: [57,0; 82,0] bzw. nicht gewichtet: 69,3; 95%-KI: [55,2; 79,7]) gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie aus der Studie von Shen *et al.* 2020 (63,2; 95%-KI: [45,9; 76,3]).

Bei der Gegenüberstellung des medianen progressionsfreien Überlebens zeigten sich deutliche Vorteile der Behandlung mit Selpercatinib gegenüber derjenigen mit den ZVT. So lag das mediane progressionsfreie Überleben unter einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper

in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Studie von Bhandari *et al.* 2021) bei 5,4 Monaten und in den Studien zur zytotoxischen Chemotherapie (Gautschi *et al.* 2017 und Shen *et al.* 2020) zwischen 5,2 und 9,2 Monaten, während es in der Studie LIBRETTO-001 (Teilpopulation NSCLC 1L) bei 21,95 Monaten lag. Im indirekten Vergleich der Daten der Teilpopulation NSCLC 1L der Studie LIBRETTO-001 mit den Daten der Studie von Shen *et al.* 2020 zeigte sich sowohl im gewichteten (HR = 0,32; [95%-KI: 0,19; 0,55]; $p < 0,001$) als auch im ungewichteten Vergleich (HR = 0,27; [95%-KI: 0,17; 0,44]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib gegenüber der ZVT.

Auch bei der Rate des progressionsfreien Überlebens war Selpercatinib in der Teilpopulation NSCLC 1L einer zytotoxischen Chemotherapie in der Studie von Shen *et al.* 2020 überlegen (≥ 12 Monate: NSCLC 1L (gewichtet): 63,4; 95%-KI: [47,2; 75,7] und NSCLC 1L (nicht gewichtet): 70,6; 95%-KI: [57,8; 80,2] vs. Shen *et al.* 2020: 22,5; 95%-KI: [11,2; 36,3]; und ≥ 24 Monate: NSCLC 1L (gewichtet): 42,6; 95%-KI [27,1; 57,3] und NSCLC 1L (nicht gewichtet): 41,6; 95%-KI: [26,8; 55,8] vs. Shen *et al.* 2020: 5,0; 95%-KI: [0,9; 14,8]).

Die Ansprechrates von 84,1% unter Selpercatinib übertrifft die Ansprechrates unter einer zytotoxischen Chemotherapie, welche zwischen 47,5% (Studie Gautschi *et al.* 2017) und 72,2% (Studie von Lee *et al.* 2020) liegt, sowie die Ansprechrates einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (Studie von Bhandari *et al.* 2021), welche bei 53,8% liegt. Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Selpercatinib sowohl gegenüber zwei von drei zytotoxischen Chemotherapien (zytotoxische Chemotherapie: vs. Lee *et al.* 2017: RR: 1,7; [95%-KI: 0,8; 3,7]; $p = 0,150$; vs. Gautschi *et al.* 2017: RR: 3,1; [95%-KI: 1,7; 5,6]; $p < 0,001$; vs. Shen *et al.* 2020: RR: 3,3; [95%-KI: 1,8; 6,1]; $p < 0,001$) als auch gegenüber einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (vs. Bhandari *et al.* 2021: RR: 2,9; [95%-KI: 1,3; 6,4]; $p = 0,014$).

Für die Endpunkte zur Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit konnten mangels publizierter Daten keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden. Die positiven Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für diese Endpunkte sind jedoch von großer Relevanz für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion.

Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Selpercatinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Das Lungenkarzinom stellt weltweit die Hauptursache für krebserkrankte Todesfälle dar. Sein häufigster histologischer Subtyp ist das NSCLC. Die Prognose von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ist ungünstig.

Ein erheblicher Teil der Patienten mit NSCLC weist Veränderungen in bestimmten Genen auf, die die Onkogenese vorantreiben. In den letzten Jahren wurden immer mehr dieser Treibermutationen identifiziert, und Zielstrukturen werden im Hinblick auf eine selektive Therapie untersucht. So haben die Erkenntnisse über die RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit akzeptablem Sicherheitsprofil geführt.

Selpercatinib war das erste zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Erstlinie war Selpercatinib für bereits systemisch vorbehandelte Patienten zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurden in der adäquat geplanten und durchgeführten Studie LIBRETTO-001 evaluiert. In der Studie zeigte sich zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12-Monats-Überlebensrate von 92,7, auch die 24-Monats-Überlebensrate von 69,3% bewegte sich auf einem hohen Niveau. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichen die Rate des progressionsfreien Überlebens (70,6% zu 12 Monaten und 41,6% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (im Median 21,95 Monate) die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben spiegeln sich in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (84,1%) wider. Mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von ca. 1,81 Monaten trat der Effekt unter Selpercatinib sehr schnell ein und war langanhaltend. Als sehr positiv ist zudem das bedeutende und langanhaltende intrakranielle Ansprechen zu werten. Für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen betrug die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS 80%.

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche deuteten darauf hin, dass Selpercatinib bei Patienten in der Erstlinie hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Tumoransprechen den ZVT (d. h., zytotoxischer Chemotherapie, sowie einer Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie) überlegen ist.

Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens zu 12 und zu 24 Monaten wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Schmerzen, der Fatigue und der Dyspnoe. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung, insbesondere der physischen Funktion.

Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur relativ wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE. Dies ist darin begründet, dass mit einer Dosisreduktion oder einem vorübergehenden Aussetzen der Einnahme die Behandlung mit Selpercatinib fortgeführt werden kann.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen beim NSCLC und der Schwere der Erkrankung wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Unter Selpercatinib ist eine hohe objektive Ansprechrates, verbunden mit einer sehr hohen 12-Monats-Überlebensrate und einer hohen 24-Monats-Überlebensrate zu beobachten. Zudem ist eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten. Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE verdeutlicht die gute Verträglichkeit von Selpercatinib.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen ; Erstlinien-Behandlung	
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die initiale Zulassung wie auch die Zulassungserweiterung basieren auf der laufenden, internationalen, multizentrischen, offenen Phase 1/2 Studie LIBRETTO-001. Die Studie LIBRETTO-001 ist die erste große klinische Studie in mittlerweile etwa 800 Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Alterationen.

Zu diesen RET-Alterationen gehören beispielsweise chromosomale Fusionen des für die RET-Kinase-Domäne kodierenden DNA-Abschnitts mit DNA-Abschnitten, die andere Signalmoleküle kodieren. Derartige Fusionen liegen weltweit bei ungefähr 1 bis 2% der NSCLC Patienten und in Deutschland bei weniger als 1% der NSCLC Patienten vor [6]. Der therapeutische Bedarf dieser Patienten für eine zielgerichtete Therapie ist weiterhin hoch.

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt weiterhin die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion dar.

Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 wurden für das vorliegende Modul 4A zudem nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Da erst seit Kurzem zielgerichtete Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, zur Verfügung stehen, wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der ZVT lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion in der Erstlinien-Therapie betrachten, identifiziert werden. Bei diesen retrospektiven Studien handelt es sich um die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der prospektiven Studie LIBRETTO-001 mit der ZVT zu vergleichen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) - Vom 2. September 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-655_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-340) vom 08.12.2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie) - Vorgangsnummer 2021-03-15-D-655. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/664/>.
5. Michels, S., Scheel, A. H., Scheffler, M., Schultheis, A. M., Gautschi, O., Aebbersold, F., Diebold, J., Pall, G., Rothschild, S., Bubendorf, L., Hartmann, W., Heukamp, L., Schildhaus, H. U., Fassunke, J., Ihle, M. A., Künstlinger, H., Heydt, C., Fischer, R., Nogová, L., Mattonet, C., Hein, R., Adams, A., Gerigk, U., Schulte, W., Lüders, H., Grohé, C., Graeven, U., Müller-Naendrup, C., Draube, A., Kambartel, K. O., Krüger, S., Schulze-Olden, S., Serke, M., Engel-Riedel, W., Kaminsky, B., Randerath, W., Merkelbach-Bruse, S., Büttner, R. & Wolf, J. 2016. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 11, 122-7.
6. Griesinger, F., Eberhardt, W., Nusch, A., Reiser, M., Zahn, M. O., Maintz, C., Bernhardt, C., Losem, C., Stenzinger, A., Heukamp, L. C., Büttner, R., Marschner, N., Jänicke, M., Fleitz, A., Spring, L., Sahlmann, J., Karatas, A., Hipper, A., Weichert, W., Heilmann, M., Sadjadian, P., Gleiber, W., Grah, C., Waller, C. F., Reck, M., Rittmeyer, A., Christopoulos, P., Sebastian, M. & Thomas, M. 2021. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 152, 174-84.

7. Volckmar, A. L., Leichsenring, J., Kirchner, M., Christopoulos, P., Neumann, O., Budczies, J., Morais de Oliveira, C. M., Rempel, E., Buchhalter, I., Brandt, R., Allgäuer, M., Talla, S. B., von Winterfeld, M., Herpel, E., Goeppert, B., Lier, A., Winter, H., Brummer, T., Fröhling, S., Faehling, M., Fischer, J. R., Heußel, C. P., Herth, F., Lasitschka, F., Schirmacher, P., Thomas, M., Endris, V., Penzel, R. & Stenzinger, A. 2019. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *International journal of cancer*, 145, 649-61.
8. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH 2021. Appendix - Update based on database cut 30.06.2021 to - Special analysis: RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry (Database cut 30.06.2020) - Database cut: 30.06.2021 - For Lilly Deutschland GmbH - AIO AIO-StudiengGmbH iOMEDICO.
9. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH 2021. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients CRISP - Interim analysis 2021. *Interim report - Main project (NSCLC stage IV, IIIB/C palliative) - Database cut: 30.06.2021- Lilly Deutschland GmbH - AIO AIO-Studien-gGmbH iOMEDICO*.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung - des Gemeinsamen Bundesausschusses - in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.03.2022 B2 - in Kraft getreten am 23. März 2022. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf.
11. Eli Lilly and Company 2021. CLINICAL PROTOCOL LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) - A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (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) - Version 10.0 - (Approval Date: 19-Oct-2021 GMT).
12. Eli Lilly and Company 2021. CLINICAL PROTOCOL ADDENDUM LOXO J2G-OX-JZJA - 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) - Version 10.3 (Approval Date: 26-Oct-2020).
13. Eli Lilly and Company 2021. J2G-OX-JZJA SA Plan Fusion Positive Non-NSCLC/Thyroid Cancers - Version 2 - (Approval Date: 23-Sep-2021 GMT).
14. Eli Lilly and Company 2021. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (NSCLC; 15-Jun-2021) - (Approval Date: 19-Oct-2021 GMT).
15. Lilly Research Laboratories - Eli Lilly and Company Indianapolis - Indiana - USA 2021. 2.5. Clinical Overview - RETSEVMO (Selpercatinib) RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Approval Date: 29-Oct-2021).

16. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
17. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
18. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnnern, H. W., Woehl, A. & Hauber, A. B. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 77, 224-31.
19. Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2015. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 16, 657-70.
20. European Medicines Agency (EMA) 2016. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2). London: European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf.
21. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
22. European Medicines Agency (EMA) 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129.
23. Marschner, N., Zacharias, S., Lordick, F., Hegewisch-Becker, S., Martens, U., Welt, A., Hagen, V., Gleiber, W., Bohnet, S., Kruggel, L., Dille, S., Nusch, A., Dörfel, S., Decker, T. & Jänicke, M. 2020. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA network open*, 3, e200643.
24. Shameer, K., Zhang, Y., Jackson, D., Rhodes, K., Neelufer, I. K. A., Nampally, S., Prokop, A., Hutchison, E., Ye, J., Malkov, V. A., Liu, F., Sabin, A., Weatherall, J., Duran, C., Iacona, R. B., Khan, F. M. & Mukhopadhyay, P. 2021. Correlation Between Early Endpoints and Overall Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Trial-Level Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 11.
25. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6); Stand: 05. Januar 2019.

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
26. U. S. Department of Health - Human Services - National Institutes of Health - National Cancer Institute 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Published: November 27, 2017). https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
 27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019. Lung cancer: diagnosis and management (NICE guideline [NG122]). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>.
 28. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., Sneed, P. K., Chao, S. T., Weil, R. J., Suh, J., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H. A., Kirkpatrick, J., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J. P., Sperduto, C. M., Lin, N. & Mehta, M. 2012. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*, 30, 419-25.
 29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2018. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
 30. Cordes, M. C., Scherwath, A., Ahmad, T., Cole, A. M., Ernst, G., Oppitz, K., Lanfermann, H., Bremer, M. & Steinmann, D. 2014. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer*, 14, 731.
 31. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. & Reck, M. 2018. [Updated Recommendation for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 72, 138-54.
 32. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Barker, F. G., 2nd, Deming, R., Burri, S. H., Ménard, C., Chung, C., Stieber, V. W., Pollock, B. E., Galanis, E., Buckner, J. C. & Asher, A. L. 2016. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 316, 401-9.
 33. Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2015. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica (AWMFRegisternummer: 030/060). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060l_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf.
 34. Andratschke, N., Kraft, J., Nieder, C., Tay, R., Califano, R., Soffietti, R. & Guckenberger, M. 2019. Optimal management of brain metastases in oncogenic-driven

- non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 129, 63-71.
35. Roughley, A., Damonte, E., Taylor-Stokes, G., Rider, A. & Munk, V. C. 2014. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17, A650.
36. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85, 365-76.
37. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D & A., B. 2001. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
38. Braun, D. P., Gupta, D. & Staren, E. D. 2011. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 11, 353.
39. Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*, 13, 1249-54.
40. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S., Melosky, B. & Gelmon, K. 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and quality of life outcomes*, 9, 106.
41. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., de Castro, G., Jr., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. & Brown, J. M. 2012. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*, 48, 1713-21.
42. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16, 139-44.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4498/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_BAnz.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-132 vom 19. November 2019 (NSCLC).
46. Guyot, P., Ades, A. E., Ouwers, M. J. & Welton, N. J. 2012. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*, 12, 9.
47. Signorovitch, J. E., Sikirica, V., Erder, M. H., Xie, J., Lu, M., Hodgkins, P. S., Betts, K. A. & Wu, E. Q. 2012. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 15, 940-7.
48. Studienregistereintrag - clinicaltrials.gov 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. *Nct03157128*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128>.
49. Studienregistereintrag - EUCTR 2019. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). 2017-000800-59. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59.
50. Studienregistereintrag - ICTRP 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. *Nct03157128*; *2017-000800-59*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157128>.
51. Lilly Deutschland GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 4 A- Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 12.03.2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4544/2021-03-12_Modul4A_Selpercatinib.pdf.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte - Nr. 1130 - Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A21-27 - Version 1.0 - Stand: 11.06.2021). https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
53. Bradford, D., Larkins, E., Mushti, S. L., Rodriguez, L., Skinner, A. M., Helms, W. S., Price, L. S. L., Zirkelbach, J. F., Li, Y., Liu, J., Charlab, R., Turcu, F. R., Liang, D.,

- Ghosh, S., Roscoe, D., Philip, R., Zack-Taylor, A., Tang, S., Kluetz, P. G., Beaver, J. A., Pazdur, R., Theoret, M. R. & Singh, H. 2021. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res*, 27, 2130-5.
54. Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M., Gainor, J., McCoach, C. E., Gautschi, O., Besse, B., Cho, B. C., Peled, N., Weiss, J., Kim, Y. J., Ohe, Y., Nishio, M., Park, K., Patel, J., Seto, T., Sakamoto, T., Rosen, E., Shah, M. H., Barlesi, F., Cassier, P. A., Bazhenova, L., De Braud, F., Garralda, E., Velcheti, V., Satouchi, M., Ohashi, K., Pennell, N. A., Reckamp, K. L., Dy, G. K., Wolf, J., Solomon, B., Falchook, G., Ebata, K., Nguyen, M., Nair, B., Zhu, E. Y., Yang, L., Huang, X., Olek, E., Rothenberg, S. M., Goto, K. & Subbiah, V. 2020. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383, 813-24.
55. Minchom, A., Tan, A. C., Massarelli, E., Subbiah, V., Boni, V., Robinson, B., Wirth, L. J., Hess, L. M., Jen, M. H., Kherani, J., Olek, E. & McCoach, C. E. 2021. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Among Patients with RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *The oncologist*.
56. Subbiah, V., Gainor, J. F., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Owen, D. H., Cho, B. C., Loong, H. H., McCoach, C. E., Weiss, J., Kim, Y. J., Bazhenova, L., Park, K., Daga, H., Besse, B., Gautschi, O., Rolfo, C., Zhu, E. Y., Kherani, J. F., Huang, X., Kang, S. & Drilon, A. 2021. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res*, 27, 4160-7.
57. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H., Lorch, J., Worden, F., Brose, M., Patel, J., Lebouilleux, S., Godbert, Y., Barlesi, F., Morris, J. C., Owonikoko, T. K., Tan, D. S. W., Gautschi, O., Weiss, J., de la Fouchardière, C., Burkard, M. E., Laskin, J., Taylor, M. H., Kroiss, M., Medioni, J., Goldman, J. W., Bauer, T. M., Levy, B., Zhu, V. W., Lakhani, N., Moreno, V., Ebata, K., Nguyen, M., Heirich, D., Zhu, E. Y., Huang, X., Yang, L., Kherani, J., Rothenberg, S. M., Drilon, A., Subbiah, V., Shah, M. H. & Cabanillas, M. E. 2020. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*, 383, 825-35.
58. Wirth, L. J., Robinson, B., Boni, V., Tan, D. S. W., McCoach, C., Massarelli, E., Hess, L. M., Jen, M. H., Kherani, J., Olek, E. & Subbiah, V. 2021. Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial. *The oncologist*.
59. McCoach, C. E., Rolfo, C., Drilon, A., Lacouture, M., Besse, B., Goto, K., Zhu, V. W., Tan, D. S. W., Farajian, S., Potter, L. A., Kherani, J. F., Soldatenkova, V., Olek, E. A., Muehlenbein, C. E. & Park, K. 2022. Hypersensitivity Reactions to Selpercatinib Treatment with or Without Prior Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer in LIBRETTO-001. *Journal of Thoracic Oncology*.
60. Lilly Deutschland GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 3 A - Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion ohne vorherige RET-Inhibitor Therapie - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,

Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 01.06.2022.

61. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2021. Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#litID0EXPCI>.
62. Illini, O., Hochmair, M. J., Fabikan, H., Weinlinger, C., Tufman, A., Swalduz, A., Lamberg, K., Hashemi, S. M. S., Huemer, F., Vikström, A., Wermke, M., Absenger, G., Addeo, A., Banerji, S., Calles, A., Clarke, S., Di Maio, M., Durand, A., Duruisseaux, M., Itchins, M., Kääränen, O. S., Krenn, F., Laack, E., de Langen, A. J., Mohorcic, K., Pall, G., Passaro, A., Prager, G., Rittmeyer, A., Rothenstein, J., Schumacher, M., Wöll, E. & Valipour, A. 2021. Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program. *Therapeutic advances in medical oncology*, 13, 17588359211019675.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Nutzenbewertung - von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Idecabtagen vicleucel (Datum der Veröffentlichung: 1. April 2022). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5390/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf.
64. Giesinger, J. M., Loth, F. L. C., Aaronson, N. K., Arraras, J. I., Caocci, G., Efficace, F., Groenvold, M., van Leeuwen, M., Petersen, M. A., Ramage, J., Tomaszewski, K. A., Young, T. & Holzner, B. 2020. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*, 118, 1-8.
65. Lilly Research Laboratories - Eli Lilly and Company Indianapolis - Indiana - USA 2021. 2.5. Additional Supporting Analyses Appendix - RETSEVMO (Selpercatinib) RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Approval Date: 29-Oct-2021).
66. Gautschi, O., Milia, J., Filleron, T., Wolf, J., Carbone, D. P., Owen, D., Camidge, R., Narayanan, V., Doebele, R. C., Besse, B., Remon-Masip, J., Janne, P. A., Awad, M. M., Peled, N., Byoung, C.-C., Karp, D. D., Van Den Heuvel, M., Wakelee, H. A., Neal, J. W., Mok, T. S. K., Yang, J. C. H., Ou, S.-H. I., Pall, G., Froesch, P., Zalcman, G., Gandara, D. R., Riess, J. W., Velcheti, V., Zeidler, K., Diebold, J., Früh, M., Michels, S., Monnet, I., Popat, S., Rosell, R., Karachaliou, N., Rothschild, S. I., Shih, J.-Y., Warth, A., Muley, T., Cabillic, F., Mazières, J. & Drilon, A. 2017. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 1403-10.
67. Hess, L. M., Han, Y., Zhu, Y. E., Bhandari, N. R. & Sireci, A. 2021. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer*, 21, 28.

68. Lee, J., Ku, B. M., Shim, J. H., La Choi, Y., Sun, J.-M., Lee, S.-H., Ahn, J. S., Park, K. & Ahn, M.-J. 2020. Characteristics and outcomes of RET-rearranged Korean non-small cell lung cancer patients in real-world practice. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50, 594-601.
69. Shen, T., Pu, X., Wang, L., Yu, Z., Li, J., Zhang, Y., Liang, X., Chen, H., Xu, C., Song, Z. & Wang, W. 2020. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. *Clinical lung cancer*, 21, e349-e54.
70. Negrao, M. V., Skoulidis, F., Montesion, M., Schulze, K., Bara, I., Shen, V., Xu, H., Hu, S., Sui, D., Elamin, Y. Y., Le, X., Goldberg, M. E., Murugesan, K., Wu, C. J., Zhang, J., Barreto, D. S., Robichaux, J. P., Reuben, A., Cascone, T., Gay, C. M., Mitchell, K. G., Hong, L., Rinsurongkawong, W., Roth, J. A., Swisher, S. G., Lee, J., Tsao, A., Papadimitrakopoulou, V., Gibbons, D. L., Glisson, B. S., Singal, G., Miller, V. A., Alexander, B., Frampton, G., Albacker, L. A., Shames, D., Zhang, J. & Heymach, J. V. 2021. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Journal for immunotherapy of cancer*, 9.
71. Song, Z., Yu, X. & Zhang, Y. 2016. Clinicopathologic characteristics, genetic variability and therapeutic options of RET rearrangements patients in lung adenocarcinoma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 101, 16-21.
72. Alessi, J. V., Ricciuti, B., Jiménez-Aguilar, E., Hong, F., Wei, Z., Nishino, M., Plodkowski, A. J., Sawan, P., Luo, J., Rizvi, H., Carter, B. W., Heymach, J. V., Altan, M., Hellmann, M. & Awad, M. 2020. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with PD-L1-high ($\geq 50\%$) non-small cell lung cancer and a poor performance status. *Journal for immunotherapy of cancer*, 8.
73. Bhandari, N. R., Hess, L. M., Han, Y., Zhu, Y. E. & Sireci, A. N. 2021. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*, 13, 893-904.
74. Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A. B., Mezquita, L., Thai, A. A., Masciaux, C., Couraud, S., Veillon, R., Van den Heuvel, M., Neal, J., Peled, N., Früh, M., Ng, T. L., Gounant, V., Popat, S., Diebold, J., Sabari, J., Zhu, V. W., Rothschild, S. I., Bironzo, P., Martinez-Marti, A., Curioni-Fontecedro, A., Rosell, R., Lattuca-Truc, M., Wiesweg, M., Besse, B., Solomon, B., Barlesi, F., Schouten, R. D., Wakelee, H., Camidge, D. R., Zalcman, G., Novello, S., Ou, S. I., Milia, J. & Gautschi, O. 2019. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30, 1321-8.
75. Sakamoto, H., Tanaka, H., Shiratori, T., Baba, K., Ishioka, Y., Itoga, M., Taima, K., Hasegawa, Y., Takanashi, S. & Tasaka, S. 2019. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer harboring driver mutations. *Molecular and clinical oncology*, 10, 610-4.

76. Des Jarlais, D. C., Lyles, C. & Crepaz, N. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*, 94, 361-6.
77. Loxo Oncology, I. W. o. s. o. E. L. a. C., , 2019. CLINICAL PROTOCOL LOXO-RET-17001 A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) - Version 8.0 - (10 June 2019).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

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

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Selpercatinib[Supplementary Concept] OR "Selpercatinib"[tiab]	109
#2	"LOXO-292"[tiab] OR "LOXO 292"[tiab] OR "LOXO292"[tiab] OR "LY3527723"[tiab]	36
#3	"Retevmo"[tiab] OR "Retsevmo"[tiab]	4
#4	#1 OR #2 OR #3	120

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Selpercatinib":ti,ab,kw	18
#2	"LOXO-292":ti,ab,kw OR "LOXO 292":ti,ab,kw OR "LOXO292":ti,ab,kw OR "LY3527723":ti,ab,kw	9
#3	"Retevmo":ti,ab,kw OR "Retsevmo":ti,ab,kw	1
#4	#1 OR #2 OR #3	18

All results	18
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	18
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	selpercatinib/exp OR selpercatinib:ti,ab,kw	346
#2	'loxo 292':ti,ab,kw OR 'loxo 292':ti,ab,kw OR loxo292:ti,ab,kw OR ly3527723:ti,ab,kw	85
#3	retevmo:ti,ab,kw OR retsevmo:ti,ab,kw	4
#4	#1 OR #2 OR #3	361

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

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Selpercatinib[Supplementary Concept] OR "Selpercatinib"[tiab]	109
#2	"LOXO-292"[tiab] OR "LOXO 292"[tiab] OR "LOXO292"[tiab] OR "LY3527723"[tiab]	36
#3	"Retevmo"[tiab] OR "Retsevmo"[tiab]	4
#4	#1 OR #2 OR #3	120

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Selpercatinib":ti,ab,kw	18
#2	"LOXO-292":ti,ab,kw OR "LOXO 292":ti,ab,kw OR "LOXO292":ti,ab,kw OR "LY3527723":ti,ab,kw	9
#3	"Retevmo":ti,ab,kw OR "Retsevmo":ti,ab,kw	1
#4	#1 OR #2 OR #3	18

All results	18
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	18
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	selpercatinib/exp OR selpercatinib:ti,ab,kw	346
#2	'loxo 292':ti,ab,kw OR 'loxo 292':ti,ab,kw OR loxo292:ti,ab,kw OR LY3527723:ti,ab,kw	85
#3	Retevmo:ti,ab,kw OR Retsevmo:ti,ab,kw	4
#4	#1 OR #2 OR #3	361

Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[tiab]	7037
#2	Cisplatin[MeSH] OR Cisplatin[tiab]	82932
#3	Carboplatin[MeSH] OR Carboplatin[tiab]	19341
#4	#2 OR #3	95144
#5	Vinorelbine[MeSH] OR Vinorelbine[tiab]	4267
#6	Gemcitabine[Supplementary Concept] OR Gemcitabine[tiab]	19210
#7	Docetaxel[MeSH] OR Docetaxel[tiab]	18523
#8	Paclitaxel[MeSH] OR Paclitaxel[tiab]	41726
#9	Pemetrexed[MeSH] OR Pemetrexed[tiab]	4021
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	75595
#11	#4 AND #10	20561
#12	"Albumin-Bound Paclitaxel"[MeSH] OR "Albumin-Bound Paclitaxel"[tiab] OR "nab-Paclitaxel"[tiab]	2188
#13	#3 AND #12	236
#14	#1 AND #9 AND #4	93
#15	#1 AND #3	217
#16	#8 OR #12	41726
#17	#15 AND #16	104
#18	#6 OR #5	22230
#19	Nivolumab[MeSH] OR Nivolumab[tiab]	7919
#20	Ipilimumab[MeSH] OR Ipilimumab[tiab]	4791
#21	#19 AND #20 AND #4	50
#22	#1 OR #11 OR #13 OR #14 OR #17 OR #18 OR #21	42493
#23	RET[tiab] OR "rearranged during transfection"[tiab]	9135
#24	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH] OR nsclc[tiab]	79331
#25	((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab])	82463

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#26	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]	4342201
#27	#25 AND #26	82012
#28	#24 OR #27	95126
#29	#22 AND #23 AND #28	22

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Pembrolizumab:ti,ab,kw	2240
#2	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	5249
#3	Cisplatin:ti,ab,kw	15029
#4	#2 OR #3	15029
#5	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	2325
#6	Carboplatin:ti,ab,kw	7696
#7	#5 OR #6	7696
#8	#4 OR #7	20154
#9	MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees	573
#10	Vinorelbine:ti,ab,kw	1738
#11	#9 OR #10	1738
#12	Gemcitabine:ti,ab,kw	6308
#13	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	2270
#14	Docetaxel:ti,ab,kw	7655
#15	#13 OR #14	7655
#16	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	3798
#17	Paclitaxel:ti,ab,kw	11081
#18	#16 OR #17	11081
#19	MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees	715
#20	Pemetrexed:ti,ab,kw	2254
#21	#19 OR #20	2254
#22	#11 OR #12 OR #15 OR #18 OR #21	23939
#23	#8 AND #22	9702
#24	MeSH descriptor: [Albumin-Bound Paclitaxel] explode all trees	1355
#25	"nab-Paclitaxel":ti,ab,kw OR "Albumin-Bound Paclitaxel":ti,ab,kw	2560
#26	#24 OR #25	2560
#27	#7 AND #26	788
#28	#1 AND #21 AND #8	184

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#29	#1 AND #7	373
#30	#18 OR #26	11081
#31	#29 AND #30	195
#32	#12 OR #11	7447
#33	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	560
#34	Nivolumab:ti,ab,kw	2286
#35	#33 OR #34	2286
#36	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	246
#37	Ipilimumab:ti,ab,kw	1481
#38	#36 OR #37	1481
#39	#35 AND #38 AND #8	80
#40	#1 OR #23 OR #27 OR #28 OR #31 OR #32 OR #39	15597
#41	RET:ti,ab,kw OR "rearranged during transfection":ti,ab,kw	1102
#42	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small Lung] explode all trees	4735
#43	NSCLC:ti,ab,kw	10239
#44	#42 OR #43	11944
#45	((non:ti,ab,kw AND small:ti,ab,kw) OR nonsmall:ti,ab,kw) and cell:ti,ab,kw AND lung:ti,ab,kw	14794
#46	((((((((tumor:ti,ab,kw) OR tumors:ti,ab,kw) OR tumour*:ti,ab,kw) OR carcinoma*:ti,ab,kw) OR adenocarcinoma*:ti,ab,kw) OR neoplas*:ti,ab,kw) OR cancer*:ti,ab,kw) OR lesion*:ti,ab,kw) OR malignan*:ti,ab,kw	272515
#47	#45 AND #46	14732
#48	#44 OR #47	15420
#49	#40 AND #41 AND #48	29

All results	29
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	29
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	13. April 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab:ti,ab,kw	27390
#2	'cisplatin'/exp OR cisplatin:ti,ab,kw	210844
#3	'carboplatin'/exp OR carboplatin:ti,ab,kw	80751
#4	#2 OR #3	252108
#5	'vinorelbine'/exp OR vinorelbine:ti,ab,kw	19872
#6	'gemcitabine'/exp OR gemcitabine:ti,ab,kw	67094
#7	'docetaxel'/exp OR docetaxel:ti,ab,kw	68174
#8	'paclitaxel'/exp OR paclitaxel:ti,ab,kw	124765
#9	'pemetrexed'/exp OR pemetrexed:ti,ab,kw	17245
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	219007
#11	#4 AND #10	90977
#12	'nab-Paclitaxel'/exp OR 'nab-Paclitaxel':ti,ab,kw OR 'albumin-bound paclitaxel'/exp OR 'albumin-bound paclitaxel':ti,ab,kw	120567
#13	#3 AND #12	37069
#14	#1 AND #9 AND #4	1397
#15	#1 AND #3	3366
#16	#8 OR #12	124765
#17	#15 AND #16	2101
#18	#6 OR #5	77570
#19	'Nivolumab'/exp OR Nivolumab:ti,ab,kw	29221
#20	'Ipilimumab'/exp OR Ipilimumab:ti,ab,kw	20162
#21	#19 AND #20 AND #4	1832
#22	#1 OR #11 OR #13 OR #14 OR #17 OR #18 OR #21	152840
#23	RET:ti,ab,kw OR 'rearranged during transfection':ti,ab,kw	14145
#24	'non small cell lung cancer'/exp OR nsclc:ti,ab,kw	196560
#25	((((non:ti,ab,kw) AND small:ti,ab,kw) OR nonsmall:ti,ab,kw) AND cell:ti,ab,kw) AND lung:ti,ab,kw	131764
#26	((((((((tumor:ti,ab,kw) OR tumors:ti,ab,kw) OR tumour*:ti,ab,kw) OR carcinoma*:ti,ab,kw) OR adenocarcinoma*:ti,ab,kw) OR neoplas*:ti,ab,kw) OR cancer*:ti,ab,kw) OR lesion*:ti,ab,kw) OR malignan*:ti,ab,kw	5914053
#27	#25 AND #26	130681
#28	#24 OR #27	210261
#29	#22 AND #23 AND #28	197

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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	Study type: Interventional Studies Intervention/Treatment: Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	16 Studien

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	9 Studien

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	57 Einträge für 20 Studien

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*Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	Study type: Interventional Studies Intervention/Treatment: Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	16 Studien

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	9 Studien

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	57 Einträge für 20 Studien

Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	<u>Condition or disease:</u> "non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "nonsmall-cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer" OR nsclc <u>Other terms:</u> RET OR "Rearranged during transfection" <u>Study type:</u> All Studies <u>Intervention/treatment:</u> Pembrolizumab OR Cisplatin OR Carboplatin OR Vinorelbin OR Gemcitabin OR Docetaxel OR Paclitaxel OR Pemetrexed OR "nab-Paclitaxel" OR "Albumin-Bound Paclitaxel" OR Nivolumab OR Ipilimumab
Treffer	8 Studien

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	("non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "nonsmall-cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer" OR nsclc) AND (RET OR "Rearranged during transfection") AND (Pembrolizumab OR Cisplatin OR Carboplatin OR Vinorelbin OR Gemcitabin OR Docetaxel OR Paclitaxel OR Pemetrexed OR "nab-Paclitaxel" OR "Albumin-Bound Paclitaxel" OR Nivolumab OR Ipilimumab)
Treffer	7 Studien

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	13. April 2022
Suchstrategie	("non-small cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "nonsmall-cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer" OR nscle) AND (RET OR "Rearranged during transfection") AND (Pembrolizumab OR Cisplatin OR Carboplatin OR Vinorelbin OR Gemcitabin OR Docetaxel OR Paclitaxel OR Pemetrexed OR "nab-Paclitaxel" OR "Albumin-Bound Paclitaxel" OR Nivolumab OR Ipilimumab)
Treffer	23 Einträge für 3 Studien

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

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

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

Nr.	Autor	Zitat	Jahr	Ausschlussgrund
1	EUCTR	A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
2	NCT	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
3	O’Leary, C., et al.	Rearranged during transfection fusions in non-small cell lung cancer	2019	A5
4	Sabari, J.K., et al.	Targeting RET-rearranged lung cancers with multikinase inhibitors	2017	A5
5	Seoane, J., et al.	The right compound for the right target: Tackling RET	2018	A5
6	Solomon, B.J., et al.	Phase III study of selpercatinib vs chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer	2020	A7

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*Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Nr.	Autor	Zitat	Jahr	Ausschlussgrund
1	EUCTR	A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
2	Hoefflin, R., <i>et al.</i>	Transitioning the molecular tumor board from proof of concept to clinical routine: A german single-center analysis	2021	A1
3	Illini, O., <i>et al.</i>	Selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (SIREN): a retrospective analysis of patients treated through an access program	2021	A5
4	NCT	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
5	O’Leary, C., <i>et al.</i>	Rearranged during transfection fusions in non-small cell lung cancer	2019	A5
6	Sabari, J.K., <i>et al.</i>	Targeting RET-rearranged lung cancers with multikinase inhibitors	2017	A5
7	Seoane, J., <i>et al.</i>	The right compound for the right target: Tackling RET	2018	A5
8	Solomon, B.J., <i>et al.</i>	Phase III study of selpercatinib vs chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer	2020	A7
9	Wirth, L.J., <i>et al.</i>	Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers	2020	A1
10	Wirth, L.J., <i>et al.</i>	Patient-Reported Outcomes with Selpercatinib Treatment Among Patienten with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer in the Phase I/II LIBRETTO-001 Trial	2021	A1

Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Nr.	Autor	Zitat	Jahr	Ausschlussgrund
1	Dudnik, E., <i>et al.</i>	Pembrolizumab as a monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$: real-world data	2021	A6

Nr.	Autor	Zitat	Jahr	Ausschlussgrund
2	EUCTR, B.E.	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: blood-first assay screening trial)	2017	Duplikat Registersuche
3	EUCTR, C.Z.	A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
4	EUCTR, N.O.	A study of BLU-667 in patients with lung cancer	2019	Duplikat Registersuche
5	Guisier, F., <i>et al.</i>	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	2020	A1
6	NCT	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
7	NCT	Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule Combined With Chemotherapy in Subjects With Squamous Non-small Cell Lung Cancer	2019	Duplikat Registersuche
8	NCT	AcceleRET Lung Study of Pralsetinib for 1L RET Fusion-positive, Metastatic NSCLC	2020	Duplikat Registersuche
9	Sarfaty, M., <i>et al.</i>	RET Fusion Lung Carcinoma: Response to Therapy and Clinical Features in a Case Series of 14 Patients	2017	A4
10	Solomon, B.J., <i>et al.</i>	Phase III study of selpercatinib vs chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer	2020	A6
11	Vlachostergios, P.J.	Integrin signaling gene alterations and outcomes of cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors	2021	A6

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	<u>Link</u>	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	A5 - Studiendesign
2	NCT04759911	Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911	A5 - Studiendesign
3	NCT04268550	Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550	A5 - Studiendesign
4	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159245	A1 - Patientenpopulation
5	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620	A5 - Studiendesign

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
6	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888	A5 - Studiendesign
7	NCT03157128	A Study of Selpercatinib (LOXO-292) in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128	A5 - Studiendesign
8	NCT03899792	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792	A5 - Studiendesign
9	NCT04280081	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081	A5 - Studiendesign
10	NCT04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337	A1 - Patientenpopulation
11	NCT04194944	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944	A7 - Publikationstyp
12	NCT05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089019	A1 - Patientenpopulation
13	NCT05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05136404	A1 - Patientenpopulation
14	NCT04819100	A Study of Selpercatinib After Surgery or Radiation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04819100	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
15	NCT04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782076	A1 - Patientenpopulation
16	NCT05324124	A Study of the Effect of Food on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05324124	A1 - Patientenpopulation
EUCTR					
1	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29	A5 - Studiendesign
2	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	2018	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41	A5 - Studiendesign
3	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or	2020	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36	A5 - Studiendesign
4	2019-001978-28	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-M	2020	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	A1 - Patientenpopulation
5	2020-005191-35	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-IIIa RET fusion-Positive	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005191-35	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
6	2021-000689-14	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2021-000689-14	A5 - Studiendesign
7	2019-002319-25	A Multi-Center Expanded Access Program (EAP) for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors with Rearranged During Transfection (RET) Activation (LIBRETTO-201)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2019-002319-25	A5 - Studiendesign
8	2019-000212-28	A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric Patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2019-000212-28	A5 - Studiendesign
9	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)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-000800-59	A5 - Studiendesign
ICTRP					
1	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial)	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620	A5 - Studiendesign
2	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888	A5 - Studiendesign
3	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944772	A5 - Studiendesign

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
4	NCT04759911	Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04759911	A5 - Studiendesign
5	EUCTR2019-001978-28-Cz	A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2019-001978-28	A1 - Patientenpopulation
6	NCT04268550	Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550	A5 - Studiendesign
7	EUCTR2019-002319-25-It	A multiple center expanded access program (EAP) for the treatments of patients with advanced solid tumors	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2019-002319-25	A5 - Studiendesign
8	JPRN-jRCT2031210005	Phase II Study of Selpercatinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma harboring RET Rearrangement detected by Liquid Biopsy	2021	https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2031210005	A5 - Studiendesign
9	JPRN-JapicCTI-194760	ORCHARD	2019	https://www.clinicaltrial.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194760	A5 - Studiendesign
10	JPRN-JapicCTI-205222	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors	2020	https://www.clinicaltrial.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222	A1 - Patientenpopulation
11	NCT03157128	A Study of LOXO-292 in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128	A5 - Studiendesign
12	NCT04211337	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
13	NCT04194944	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944	A7 - Publikationstyp
14	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331	A5 - Studiendesign
15	NCT03899792	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792	A5 - Studiendesign
16	NCT04280081	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081	A5 - Studiendesign
17	NCT05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136404	A1 - Patientenpopulation
18	NCT05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089019	A1 - Patientenpopulation
19	NCT04819100	A Study of Selpercatinib After Surgery or Radiation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04819100	A1 - Patientenpopulation
20	NCT04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782076	A1 - Patientenpopulation

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

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	A1 - Patientenpopulation
2	NCT04759911	Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911	A1 - Patientenpopulation
3	NCT04268550	Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550	A7 - Publikationstyp
4	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159245	A7 - Publikationstyp
5	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620	A1 - Patientenpopulation
6	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888	A1 - Patientenpopulation
7	NCT03157128	A Study of Selpercatinib (LOXO-292) in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128	eingeschlossen

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
8	NCT03899792	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792	A1 - Patientenpopulation
9	NCT04280081	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081	A7 - Publikationstyp
10	NCT04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337	A1 - Patientenpopulation
11	NCT04194944	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944	A7 - Publikationstyp
12	NCT05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089019	A1 - Patientenpopulation
13	NCT05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05136404	A1 - Patientenpopulation
14	NCT04819100	A Study of Selpercatinib After Surgery or Radiation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04819100	A1 - Patientenpopulation
15	NCT04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782076	A1 - Patientenpopulation
16	NCT05324124	A Study of the Effect of Food on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05324124	A1 - Patientenpopulation
EUCTR					
1	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29	A2 - Intervention

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
2	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	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41	A2 - Intervention
3	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36	A7 - Publikationstyp
4	2019-001978-28	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-M	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	A1 - Patientenpopulation
5	2020-005191-35	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-IIIA RET fusion-Positive	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005191-35	A1 - Patientenpopulation
6	2021-000689-14	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14	A7 - Publikationstyp
7	2019-002319-25	A Multi-Center Expanded Access Program (EAP) for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors with Rearranged During Transfection (RET) Activation (LIBRETTO-201)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002319-25	A7 - Publikationstyp
8	2019-000212-28	A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric Patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
9	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)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59	eingeschlossen
ICTRP					
1	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial)	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620	A1 - Patientenpopulation
2	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888	A1 - Patientenpopulation
3	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944772	A2 - Intervention
4	NCT04759911	Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04759911	A1 - Patientenpopulation
5	EUCTR2019-001978-28-Cz	A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	A1 - Patientenpopulation
6	NCT04268550	Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550	A7 - Publikationstyp
7	EUCTR2019-002319-25-It	A multiple center expanded access program (EAP) for the treatments of patients with advanced solid tumors	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002319-25	A7 - Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
8	JPRN-jRCT2031210005	Phase II Study of Selpercatinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma harboring RET Rearrangement detected by Liquid Biopsy	2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210005	A7 - Publikationstyp
9	JPRN-JapicCTI-194760	ORCHARD	2019	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194760	A2 - Intervention
10	JPRN-JapicCTI-205222	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors	2020	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222	A1 - Patientenpopulation
11	NCT03157128	A Study of LOXO-292 in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128	eingeschlossen
12	NCT04211337	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337	A1 - Patientenpopulation
13	NCT04194944	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944	A7 - Publikationstyp
14	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331	A7 - Publikationstyp
15	NCT03899792	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792	A1 - Patientenpopulation
16	NCT04280081	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081	A7 - Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
17	NCT05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136404	A1 - Patientenpopulation
18	NCT05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089019	A1 - Patientenpopulation
19	NCT04819100	A Study of Selpercatinib After Surgery or Radiation in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04819100	A1 - Patientenpopulation
20	NCT04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782076	A1 - Patientenpopulation

Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	A1 - Patientenpopulation
2	NCT04073537	Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule Combined With Chemotherapy in Subjects With Squamous Non-small Cell Lung Cancer	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073537	A1 - Patientenpopulation
3	NCT03468985	Nivolumab, Cabozantinib S-Malate, and Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Non-small Cell Lung Cancer	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468985	A2 - Behandlung
4	NCT04194944	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944	A6 - Publikationstyp
5	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431	A6 - Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
6	NCT03178552	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552	A6 - Publikationstyp
7	NCT04222972	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972	A6 - Publikationstyp
8	NCT02314481	Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtратumour Heterogeneity	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481	A2 - Behandlung
EUCTR					
1	2019-001848-21	A Phase 1b/2 Study of the Dual MDMX/MDM2 Inhibitor, ALRN-6924, for the Prevention of Chemotherapy-induced Myelosuppression	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001848-21	A1 - Patientenpopulation
2	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29	A1 - Patientenpopulation
3	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	2020	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A1 - Patientenpopulation
4	2020-004643-80	Phase 3 Randomized Study of DS-1062a Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer without Actionable Genomic Alterations	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004643-80	A1 - Patientenpopulation
5	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or	2020	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
6	2021-004280-27	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004280-27	A1 - Patientenpopulation
7	2017-000076-28	A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28	A1 - Patientenpopulation
ICTRP					
1	EUCTR2019-002463-10-Gb	A study of BLU-667 in patients with lung cancer	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10	A6 - Publikationstyp
2	NL8111	ML41176 Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease	2019	https://trialregister.nl/trial/8111	A6 - Publikationstyp
3	NCT04194944	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944	A6 - Publikationstyp

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 4-120 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 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie: LIBRETTO-001

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel Zusammenfassung	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 (Studie LIBRETTO-001) Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die im Mai 2017 den ersten Patienten einschloss. Ziel der Studie ist es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen. Zu diesen Tumoren zählen fortgeschrittene solide Tumoren mit vorliegender RET-Fusion (z. B. NSCLC und papilläres Schilddrüsenkarzinom), medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) mit vorliegender RET-Mutation und andere Tumoren mit aktivierenden RET-Alterationen (z. B. Mutationen in anderen Tumortypen und andere Beweise einer RET-Aktivierung). Die Studie gliedert sich in 2 Phasen: • Phase 1 (Dosisescalation, Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium) • Phase 2 (Dosisexpansion, Vorliegen einer aktivierenden RET-Alteration war Einschlusskriterium [z. B. Genfusion und/oder Mutationen; ausgeschlossen waren stille, Leseraster oder Nonsense-Mutationen]) Die Studie befindet sich derzeit in Phase 2 und läuft noch. Zum Datenschnitt vom 17. Juni 2019 befanden sich 531 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (NSCLC [48,2 %], MTC [43,7 %], nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome [d. h., differenzierte und anaplastische Schilddrüsenkarzinome; 5,3 %], Pankreaskarzinom (0,8 %) und andere Karzinome [1 bis 2 Patienten pro Tumorindikation]) in der Studie. Zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 befanden sich 796 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, welche mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten haben, in der Studie. Es werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts 462 Patienten behandelt, bei 334 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen. Von den 796 Patienten haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		356 Patienten ein RET-Fusions-positives NSCLC (NSCLC Safety Analysis Set); 319 Patienten ein MTC mit RET-Mutation, 54 Patienten ein RET-Fusions-positives nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom, 43 Patienten andere RET-Fusions-positive Tumoren und 24 Patienten wiesen andere Tumoren auf. Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht: <u>Kohorte 1</u> Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie <u>Kohorte 2</u> Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie <u>Kohorte 3</u> Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie <u>Kohorte 4</u> Patienten mit MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität. <u>Kohorte 5</u> Patienten mit fortgeschrittenem soliden Tumor mit Alterationen im RET-Gen: - Patienten mit Merkmalen der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen. - Patienten mit MTC, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen. - Patienten mit MEN basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor. - Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist. <u>Kohorte 6</u> - Patienten welche ansonsten für die Kohorten 1 – 5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor. <u>Kohorte 7</u> - Neoadjuvante Therapie mit Selpercatinib in Patienten mit RET-Fusions-positivem resektablem NSCLC im Stadium IB – IIIA (T1 – 3, N0 – 2, M0).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund	Alterationen im RET-Gen können Implikationen für die Pathogenese von Krebszellen beim Menschen haben. Eine Aktivierung des RET-Gens ist z. B. durch Gen-Fusionen und/oder Mutationen möglich. Selpercatinib hat sowohl <i>in vivo</i> als auch <i>in vitro</i> starke Aktivität als hochpotenter, selektiver RET-Inhibitor gezeigt. Deshalb wird angenommen, dass Patienten mit soliden Tumoren, die eine Alteration des RET-Gens aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.
Methoden		
3	Probanden/Patienten	Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 an 84 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hongkong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, der Schweiz, Taiwan, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten. In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequenziell auf 9 Dosierungsstufen verteilt (zu den Dosierungsstufen siehe unter [12]). In Phase 2 begannen alle Patienten mit der MTD aus Phase 1 (d. h. 160 mg BID) und wurden basierend auf der vorliegenden RET-Alteration und Tumorindikation in die 5 Kohorten eingeteilt. Einschlusskriterien für Phase 1 • Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden soliden Tumor: ○ die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten, ○ für die keine kurative Standardtherapie existierte oder ○ die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren oder ○ die Standardtherapien ablehnten • Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet; diese beinhaltete eine vorhergehende Therapie mit MKIs mit Aktivität gegenüber RET. • Anfänglich war der Nachweis einer Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer Alteration (über ein zertifiziertes Labor) des RET-Gens verlangt (Translokation und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). • Messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität) • Mindestalter: 18 Jahre ○ In einigen Zentren ist mit Genehmigung auch der Einschluss von Patienten ab 12 Jahren möglich (In Kanada, Süd-Korea und Deutschland war der Einschluss von Minderjährigen [≤ 18 Jahre] in die Studie nicht möglich).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥ 16 Jahre) oder LPS $\geq 40\%$ (Alter < 16 Jahre) ohne eine plötzliche Verschlechterung innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats • Lebenserwartung mindestens 3 Monate • Archiviertes Biopsiematerial verfügbar • Adäquate Blutwerte ○ ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit von Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn ○ Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn ○ Hb ≥ 9 g/dl ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Erythropoetin für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn • Adäquate Leberwerte ○ ALT und AST $\leq 2,5 \times$ des ULN oder $\leq 5 \times$ ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (wie z. B. Lebermetastasen oder ein primärer Gallentumor); und ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN oder $\leq 3 \times$ ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (Patienten mit Morbus Meulengracht können mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen werden). • Adäquate Nierenwerte mit einer eGFR ≥ 30 ml/Minute (bis zu 6 Patienten mit einer eGFR ≥ 15 und < 30 ml/Minute werden mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen) • Patienten sind in der Lage, Tabletten zu schlucken und willigen der ambulanten Behandlung, labordiagnostischen Beobachtung sowie den erforderlichen klinischen Visiten ein. • Bereitschaft von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, konventionelle und effektive empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats zu ergreifen. • Für Patienten in Deutschland: Nur erwachsene Patienten, welche in der Lage sind, die Eigenschaften, Signifikanz und Konsequenzen einer klinischen Studie zu verstehen, und eine Einverständniserklärung abgeben, sind für die geplante Studie geeignet. Einschlusskriterien für Phase 2 Die Einschlusskriterien für Phase 2 sind die gleichen wie für Phase 1, mit vereinzelt Modifikationen: Für die Kohorten 1 und 3: • Progress unter vorhergehender Standardtherapie (NSCLC: Platin-basierte Chemotherapie [oder eine andere Chemotherapie, wenn für Platin nicht geeignet] und/oder PD-1/PD-L1-Antikörper) oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie. Für die Kohorten 1 bis 4: • Gesicherter Nachweis einer Alteration des RET-Gens im Tumorgewebe (nicht nur im Blut). Für Patienten mit einem MTC ist im Falle des Fehlens einer Gewebeprobe der Nachweis einer RET-Mutation in der Keimbahn ausreichend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Mindestens eine messbare Läsion anhand RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität), die nicht vorher bestrahlt wurde (es sei denn, ein Progress der bestrahlten Läsion[en] wurde radiografisch dokumentiert) Für die Kohorte 2 und 4: - Keine vorherige Standard-Erstlinien-Therapie Für Kohorte 4: - Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate Für die Kohorte 5: - Kohorte 1 bis 4 ohne messbare Erkrankung. - MTC welche nicht die Einschlusskriterien für Kohorte 3 oder 4 entsprechen. - MTC Spektrum Syndrom Tumoren (z. B. MTC Phäochromozytom), Tumoren mit neuroendokrinen Eigenschaften/Differenzierungen, oder schlecht differenzierter TC mit anderer RET Alteration/Aktivierung sind mit Zustimmung des Sponsors erlaubt. - cfDNA positiv auf eine RET Genalteration welche nicht für eine Tumorprobe bekannt ist. Für die Kohorte 6: - Patienten, welche ansonsten für die Kohorten 1 – 5 geeignet wären, die (einen) andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) (TPX0046, Pralsetinib [BLU-667], oder BOS172739) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, sind mit Einverständnis des Sponsors geeignet. Für die Kohorte 7: - Patienten mit histologisch bestätigtem Stadium IB – IIIA NSCLC gemäß der AJCC Version 8 mit: - RET-Fusion im Tumor durch PCR oder NGS in einem Labor mit einer Zertifizierung nach CLIA, ISO/IEC, CAP oder ähnlicher Zertifizierung identifiziert. Der Sponsor muss zur Diskussion der Test-Ergebnisse kontaktiert werden, um die Einschlusseignung zu bestätigen. - Der Tumor muss zuvor von einem auf Operationen im Brustbereich spezialisierten Onkologen als resektabel eingestuft worden sein. - Der Patient darf zuvor keine systemische Therapie für NSCLC erhalten haben, einschließlich vorheriger Strahlentherapie. - Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 - Patienten müssen mindestens 18 Jahre alt sein. - ECOG Performance Status zwischen 0 – 1 ohne eine plötzliche Verschlechterung innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Adäquate Blutwerte definiert als: - ANC $1,0 \times 10^9/l$ - Thrombozytenzahl $75 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn - ALT und AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ - Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (Patienten mit Morbus Meulengracht können nach Zustimmung durch den Sponsor eingeschlossen werden) - Geschätzte eGFR-Rate von ≥ 30 ml/Minute - In der Lage, Kapseln zu schlucken - Bereitschaft von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, konventionelle und effektive empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats zu ergreifen Ausschlusskriterien für Phase 1 und Phase 2 Phase 2 für die Kohorten 1 bis 4: - Vorliegen eines weiteren identifizierten onkogenen Treibers, welcher zu einer Resistenz gegenüber Selpercatinib führen könnte Für die Kohorten 1 bis 5: - Vorherige Behandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (einschließlich Studienpräparate, welche selektiv RET inhibieren). Patienten, die ansonsten für die Kohorten 1 bis 5 geeignet wären und einen anderen selektiven RET-Inhibitor abgebrochen haben, können nach Zustimmung durch den Sponsor in Kohorte 6 (Phase 2) eingeschlossen werden) - Behandlung mit anderen Anti-Tumorthérapien oder Studienpräparaten innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn mit der Ausnahme von Immun Checkpoint Inhibitoren, welche nicht innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn gegeben worden sein sollen. Zusätzlich ist keine gleichzeitige investigative Anti-Tumorthérapie erlaubt. - Größere Operation (Ausnahme: Platzierung eines vaskulären Zugangs) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn - Vorherige Strahlentherapie mit einem geringen Wirkungsbereich zur Linderung innerhalb von 1 Woche vor Studienbeginn. Eine Ausnahme hiervon ist eine Strahlentherapie, die mehr als 30 % des Knochenmarks betrifft. Diese muss mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen sein. - Nicht abgeklungene Toxizität (CTCAE-Grad > 1) aus einer früheren Therapie mit Ausnahme von Alopezie und im Zusammenhang mit Platin-basierter Therapie stehende Neuropathie (Grad 2) - Symptomatischer primärer ZNS-Tumor, Metastasen, leptomeningeale Karzinomatose oder unbehandelte Rückenmarkskompression (Ausnahme: stabile neurologische Symptome und ZNS Bilder sowie die Steroiddosierung ist stabil für 14 Tage vor Studienbeginn.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weiterhin keine Operation und/oder Strahlentherapie in den letzten 28 Tagen, 14 Tage im Falle einer SRS.) • Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Vorgeschichte eines Myokardinfarktes innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder eine Verlängerung des QT Intervalls korrigiert für den Puls mittels QTcF > 470 ms während des Screenings. Korrektur von vermuteter medikamenteninduzierter QTcF Verlängerung kann nach Ermessen des Prüfarztes versucht werden, wenn dies sicher ist. • Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen oder begleitende schwerwiegende Erkrankung wie Hypertonie oder Diabetes trotz optimaler Behandlung. Ein Screening auf chronische medizinische Zustände ist nicht erforderlich. • Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom sowie jegliche medizinische Indikation, welche die gastrointestinale Absorption des Prüfpräparats einschränkt • Unkontrollierte symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse • Unkontrollierte Hyperkalzämie oder Hypokalzämie • Schwangerschaft oder Stillzeit • Aktive sekundäre Tumorerkrankung mit Ausnahme von leichten Behandlungen von indolenten Tumoren • Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen der Kapselbestandteilen oder flüssigen Bestandteile (bei Patienten die keine Kapseln schlucken können) Für die Kohorte 7: • Eine zusätzliche onkologische Treibermutation, welche eine Resistenz gegenüber Selpercatinib verursachen könnte, einschließlich zielgerichtet therapierbarer Mutationen in <i>EGFR</i> oder <i>MET</i>, zielgerichtet therapierbarer Rearrangements im Zusammenhang mit <i>ALK</i> oder <i>ROS1</i> oder aktivierender Mutationen in <i>KRAS</i> • Behandlung mit einem Prüfpräparat (Anti-Tumorthherapie). Anmerkung: Ausnahmen hiervon benötigen eine wissenschaftliche Begründung und die Zustimmung durch den Sponsor. • Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Vorgeschichte eines Myokardinfarktes innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder eine Verlängerung des QT Intervalls korrigiert für den Puls mittels QTcF > 470 ms während des Screenings. Die Korrektur einer mutmaßlich medikamenteninduzierter QTcF Verlängerung kann nach Ermessen des Prüfarztes angestrebt werden, wenn dies sicher ist. • Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen • Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom sowie jegliche medizinische Indikation, welche die gastrointestinale Absorption des Prüfpräparats einschränkt • Unkontrollierte Hyperkalzämie oder Hypokalzämie • Aktuelle Behandlung mit einem starken CYP3A4 Inhibitor bzw. Induktor sowie bestimmte nicht erlaubte Begleitmedikationen. • Schwangerschaft oder Stillzeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Aktive sekundäre Tumorerkrankung mit Ausnahme von leichten Behandlungen von indolenten Tumoren - Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen Bestandteilen der Kapselhülle oder des Füllguts. - Keine vorherige systemische Behandlung von NSCLC.
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten Selpercatinib in 28-Tages-Zyklen. In Phase 1 (Dosisescalation) betrug die Startdosis Selpercatinib 20 mg QD. Die Dosisescalation wurde fortgesetzt bis 240 mg BID. Das SRC entschied über die Dosierung für die Phase 2. Diese lag bei 160 mg BID.
5	Ziele	Ziel der Studie ist es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen sowie die Anti-Tumoraktivität und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen. Für die Kohorte 7: Untersuchung von Selpercatinib in der neoadjuvanten Behandlung von NSCLC gefolgt von einer Operation
6	Zielkriterien	Primärer Endpunkt: - Phase 1: Bestimmung der MTD von Selpercatinib/empfohlene Dosierung von Selpercatinib für die Phase 2 - Phase 2: ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumortyp, bestätigt durch das IRC) Sekundäre Endpunkte: - Phase 1: - Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib - ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO - Pharmakokinetische Parameter - Phase 2 - Objektive Ansprechrates (gemäß Prüfarzt) - Beste Veränderung zu Baseline in der Tumorgroße (gemäß IRC und Prüfarzt) - Dauer des Ansprechens (gemäß IRC und Prüfarzt) - Objektive Ansprechrates bezüglich ZNS (gemäß IRC) - Dauer des Ansprechens bezüglich ZNS (gemäß IRC) - Zeit bis zu jeglichem und bestem Ansprechen - Krankheitskontrollrate - Progressionsfreies Überleben - Gesamtüberleben - Sicherheit und Verträglichkeit Pharmakokinetische Parameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte: • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit • Veränderung der Serumentumormarker: ○ karzinoembryonales Antigen ○ Calcitonin (MTC) ○ Thyreoglobulin (für Patienten mit nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen) ○ adrenokortikotropes Hormon/Cortisol (für Patienten mit Morbus Cushing im Zusammenhang mit ihrem Tumor) • Charakterisierung der RET-Fusionen und -Mutationen mittels molekularer Tests, einschließlich NGS von Tumorbiopsien und frei zirkulierender DNA • Veränderung in der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Paediatric Quality of Life für Jugendliche, Paediatric Quality of Life für Kinder, Patient Bowel Diaries [nur MTC]) Für Kohorte 7: Pathologische Endpunkte: • Pathologisches vollständiges Ansprechen (gemäß IPRC und Prüfarzt) • Prozentualer Anteil der Tumorzellen, welche zum Zeitpunkt der Operation persistieren (gemäß IPRC und Prüfarzt) Radiologische Endpunkte: • Prozentualer Anteil der Patienten mit einer radiografischen Regression der Erkrankung als Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie (objektives Ansprechen basierend auf RECIST 1.1, gemäß IRC und Prüfarzt) • Herabstufung des Tumorstadiums gemäß der Evaluation gemessener pathologischer mediastinaler Lymphknoten • Muster von (Fern-)Metastasen und lokalem Wiederauftreten (gemäß IRC und Prüfarzt) • Rate von R0 Resektionen zum Zeitpunkt der Operation Endpunkte für Ereigniszeitanalysen • Rate und Zeit von (Fern-)Metastasen und lokalem Auftreten (gemäß IRC und Prüfarzt) • Zeit bis zum intrakraniellen Wiederauftreten (gemäß IRC und Prüfarzt) • Krankheitsfreies Überleben • Rate des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren und 5 Jahren • Gesamtüberleben • Rate des Gesamtüberlebens nach 3 Jahren und 5 Jahren Sicherheits-, Verträglichkeits- und pharmakologische Endpunkte • Häufigkeit, Schwere und potenzieller Zusammenhang von behandlungsbezogenen UEs und SUEs, Veränderungen in hämatologischen Werten und in Werten der Blutchemie, Auswertung von körperlichen Untersuchungen, Vitalzeichen und Elektrokardiogrammen • Charakterisierung der Plasmakonzentration von neoadjuvant eingesetztem Selpercatinib und von pharmakologischen Parametern, einschließlich des Bereichs unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden, der maximalen Medikamentenkonzentration, der Zeit bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zur maximalen Plasmakonzentration und dem Ausmaß der Akkumulation • Peri-operative Verträglichkeit ○ Anzahl der Patienten, welche operiert wurden ○ Post-operative Readministrationsrate (30 und 90 Tage) ○ Post-operative Sterblichkeit (30 und 90 Tage) Explorative Endpunkte • Bedeutendes pathologisches Ansprechen, minimal residuelle Erkrankung post-operativ und die Charakterisierung von persistierenden Tumorzellen, welche zum Zeitpunkt der Operation verblieben sind, mittels cfDNA (gemäß IRC und Prüfarzt) • Analyse von RET-Alteration und der damit einhergehenden Aktivierung onkologischer Signalwege über NGS von cfDNA, welche vor, während und nach neoadjuvanter Therapie mit Selpercatinib entnommen wurden, sowie nach erfolgter Operation und während des post-operativen Teils der Studie • Identifikation von Co-Alterationen und Resistenzmarkern im Tumorgewebe im Zeitraum von Baseline bis nach Operation, welche als Prädiktoren der Behandlungssensitivität und -resistenz in Frage kommen könnten
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Phase 1: • Die Dosisescalation in der Phase 1 wurde gemäß eines klassischen „3 + 3-Designs“ vorgenommen: Jeweils 3 bis 6 Patienten pro Dosis wurden mit Selpercatinib 20 mg QD, 20 mg BID, 40 mg BID, 60 mg BID, 80 mg BID, 120 mg BID, 160 mg BID, 200 mg BID oder 240 mg BID behandelt. • Die Größe der Dosis-Kohorten konnte bis auf 15 Patienten erhöht werden, wenn das SRC die verabreichte Dosierung als sicher einschätzte. • Die Anzahl der Patienten in Phase 1 lag bei maximal 120 Patienten (~15 Patienten in 8 Kohorten), abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil. Phase 2: • Kohorten 1 und 4: Geschätzte Fallzahl n = 55 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 50\%$ (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 30\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. • Kohorte 2: Geschätzte Fallzahl n = 59 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 55\%$ (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 35\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. • Kohorte 3: Geschätzte Fallzahl n = 83 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 35\%$ (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 20\%$ [klinisch relevanter Effekt bei Patienten, welche zuvor auf MKI-Therapie versagt haben]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Kohorte 4: Geschätzte Fallzahl n = 55 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 50\%$ (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 30\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. - Mit Zustimmung des SRC war ein Einschluss von Patienten über die geschätzten Fallzahlen (n = 150) in die Kohorten 1 bis 5 hinaus möglich, um Aussagen zu UEs mit niedriger Prävalenz zu ermöglichen sowie um dem Aufnahmebedarf in die Studie gerecht zu werden. Die Fallzahl für Kohorte 1 wurde aus diesem Grund auf 250 Patienten erhöht. - Bis zu 50 Patienten können in Kohorte 6 aufgenommen werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten, die zuvor andere RET-Inhibitoren erhalten haben, zu verstehen. - Für die Kohorte 7 wird ein Simon Minimax 2 Stage Design verwendet mit 19 Patienten innerhalb von etwa 24 Monaten.
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung (einarmige Studie).
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Datenschnitte: 17. Juni 2019 (erster Interims-CSR vom 28. November 2019) 16. Dezember 2019: Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden im Laufe des ersten Zulassungsverfahrens ebenfalls bei der EMA eingereicht und bildeten die Grundlage der erteilten Zulassung für Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Die Daten des vorherigen Dossiers basierten auf diesem Datenschnitt [51]. 30. März 2020: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch, diese Daten wurden ebenfalls im vorherigen Dossier dargestellt [51]. 15. Juni 2021 (zweiter Interims-CSR vom 19. Oktober 2021): Der Datenschnitt vom 15. Juni 2021 beinhaltet die neuesten verfügbaren Daten und bildet die Grundlage für dieses Dossier. 24. September 2021: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Analyse-Populationen:			
		Efficacy Analysis	Analysis Set	Beschreibung	Anzahl Patienten
		Primary Efficacy Analysis Set	Patienten, welche zuvor mit Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden	Beinhaltet alle Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, welche zuvor mit Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden	247
			Patienten ohne vorherige systemische Therapie	Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie und entspricht damit der bewertungs-relevanten Teilpopulation des vorliegenden Dossiers (Efficacy Analysis Set).	69
		Supportive Efficacy Analysis Sets	Patienten, welche zuvor mit anderen systemischen Therapien behandelt wurden	Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, welche andere systemische Therapien als eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben	19
			Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung	Vorbehandelte Patienten als auch Patienten ohne vorherige systemische Therapie mit RET-Fusions-positivem NSCLC, welche nach RECIST 1.1 keine messbare Erkrankung aufweisen	20
			Die ersten eingeschlossenen 105 Patienten, welche zuvor mit Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden	Die ersten 105 nacheinander eingeschlossenen Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, welche zuvor mit Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden. Dieses Analyse-Set ist eine Teilmenge des Analysis-Sets „Patienten, welche zuvor mit Platin-basierter Chemotherapie behandelt wurden	105
			ZNS-Response Analysis-Set	Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, welche durch den Prüfarzt identifizierte ZNS	106

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
				Metastasen zu Baseline aufwiesen (berichtet als Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen gemäß RECIST 1.1). Dieses Analyse-Set beinhaltet Patienten aus dem primären und supportiven Efficacy Analysis-Set	
Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte:					
- Die Sicherheitsanalysen basierten auf dem Safety Analysis Set, welches alle eingeschlossen Patienten beinhaltete, die eine oder mehr Dosen von Selpercatinib erhalten haben. - Zusammenfassende Statistiken wurden verwendet, um die Patienten-Disposition, Demographie, andere Baseline-Charakteristika und Dauer der Medikamentenexposition darzustellen. - Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anderweitig beschrieben, auf dem Safety Analysis Set. - In diesem Interims-CSR wurden die ORR, DOR, BOR und das progressionsfreie Überleben basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes des jeweiligen Standorts berichtet. - Für die HRQoL wurden deskriptive Ergebnisse für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosis und Kohorte. - Deskriptive Statistiken der pharmakokinetischen Parameter wurden für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosierung und Kohorte. Details der pharmakokinetischen Parameter werden in einem separaten Pharmakokinetik Bericht (Appendix 16.2.5.1) dargestellt. - Um den Mechanismus einer erworbenen Resistenz zu untersuchen, wurden Tumorgewebe, Blut oder Knochenmarksproben zum Zeitpunkt des Rückfalls angefordert, wenn möglich.					
Resultate					
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (15. Juni 2021) wurden insgesamt 921 Patienten gescreent, hiervon wurden 123 Patienten nicht in die Studie aufgenommen und 2 Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch innerhalb der Screening-Phase. Insgesamt wurden aus der Phase 1 und Phase 2 796 Patienten mit mindestens einer Dosis Selpercatinib (Safety Analysis Set) behandelt, hiervon wurden 355 Patienten mit RET-Fusion-positivem NSCLC innerhalb des Efficacy Analysis Sets berücksichtigt. Es befand sich in der Kohorte 6 ein Patient mit NSCLC, welcher zuvor mit einem selektiven RET-Inhibitor behandelt wurde und entsprechend nicht für das Efficacy Analysis Set berücksichtigt wurde. Die 796 Patienten des Safety Analysis Sets teilten sich auf in: - RET-Fusions-positives NSCLC (NSCLC Safety Analysis Set, n = 356) - RET-Mutations-positives MTC (n = 319)			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- RET-Fusions-positiver Schilddrüsenkrebs (n = 54) - RET-Fusions-positive Krebsarten (nicht NSCLC oder Schilddrüse, n = 43) - RET-Mutation sowie Expressions-Abnormalitäten in anderen Krebsarten oder nicht-RET-modifizierten Krebsarten (n = 24) Bis zum 15. Juni 2021 brachen 334 Patienten die Behandlung aus folgenden Gründen ab: - Krankheitsprogress (n = 185) - Auftreten unerwünschter Ereignisse (n = 61) - Zwischenzeitliche Erkrankung, welche die Fähigkeit beeinträchtigte, dem Studienprotokoll zu folgen (n = 2) - Notwendigkeit einer alternativen Therapie gemäß des Prüfarztes (n = 7) - Signifikante Non-Compliance (n = 2) - Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 32) - Lost-to-Follow-Up (n = 1) - Verstorben (n = 24) - Andere Gründe (n = 20) Bis zum 15. Juni 2020 brachen 257 Patienten die Studie aus folgenden Gründen ab: - Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 55) - Lost-to-Follow-Up (n = 4) - Verstorben (n = 193) - Andere Gründe (n = 5)
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient erhielt am 09. Mai 2017 die erste Dosis der Prüfpräparat. Die Studie ist aktuell noch laufend.
ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); AJCC: American Joint Committee on Cancer; BID: Zweimal täglich (<i>Bis In Die</i>); BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CAP: College of American Pathologists; cfDNA: circulating free tumor DNA; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); CYP: Cytochrom P450 und Isoformen; DLT: Dosis limitierende Toxizität (Dose Limiting Toxicity); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IEC: Independent Ethics Committee; IPRC: Independent Pathology Review Committee; IPRC: Independent Pathology Review Committee; IRC: Independent Review Committee; ISO: International Organization for Standardization; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LPS: Lansky Performance Status; MEN: Multiple endocrine Neoplasie; MKI: Multikinase-Inhibitor; ml: Milliliter; ms: Millisekunde; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain reaction); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QD: Einmal täglich (<i>Quaque Die</i>); QTcF: QT correct Fridericia's Formel; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SmPC: Summary of Product Characteristics; SRC: Safety Review Committee; SRS: Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal); ZNS: Zentrales Nervensystem a: Nach TREND Statement [76].		

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

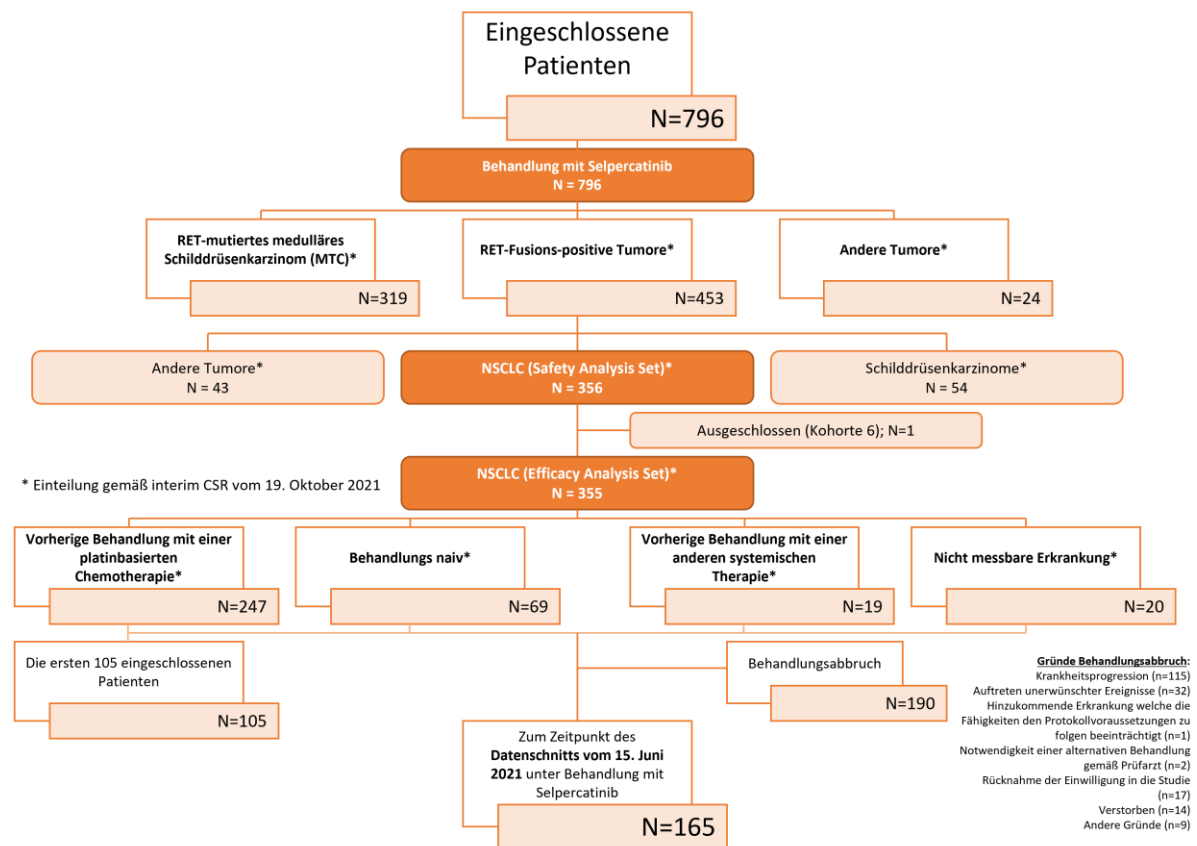


Abbildung 4-42 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)

Studien für den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich**Studie: Lee *et al.* 2020**Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lee *et al.* 2020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	Die vorliegende Studie analysiert die klinischen Merkmale und die Behandlungsergebnisse von koreanischen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit RET-Fusion.
Methoden		
4	Studiendesign	Es handelt sich um retrospektive Analyse.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Insgesamt wurden 59 Patienten mit NSCLC, die eine RET-Fusion aufwiesen und zwischen Januar 2016 und Januar 2018 im Samsung Medical Center behandelt wurden, einbezogen. Von den 59 Patienten wurden 15 (25,4%) zunächst mit einer lokalisierten Erkrankung diagnostiziert, die anschließend mit metastatischen Läsionen erneut auftrat. Die RET-Fusion wurde durch FISH bei 14 Patienten (23,7%), durch NGS bei 37 Patienten (62,7%) oder durch Anwendung beider Methoden bei 8 Patienten (13,6%) identifiziert. Muster intrakranieller Metastasen Insgesamt 17 Patienten (28,8%) hatten eine intrakranielle Läsion bei der Vorstellung beim Arzt oder bei Rezidivierung, und 11 weitere Patienten (18,6%) hatten neu aufgetreten intrakranielle Metastasen, die während der Nachbeobachtung identifiziert wurden. Pemetrexed-basierte Therapien Die Pemetrexed-basierten Regime umfassten Pemetrexed mit Cisplatin; Pemetrexed mit Carboplatin; Pemetrexed und Cisplatin gefolgt von Pemetrexed; oder Pemetrexed allein. Dieses Regime wurde 46 Patienten (78,0%) verabreicht, und die meisten dieser Patienten (91,3%) erhielten es als Erst- oder Zweitlinien-Therapie. Vandetanib Da Vandetanib das einzige in Korea zugelassene Medikament ist, wurde es 19 Patienten (32,2%) verabreicht, und 14 von ihnen (73,7%) erhielten das Medikament in der Zweitlinien-Therapie oder in den Folgelinien. Immun-Checkpoint-Inhibitoren Immun-Checkpoint-Inhibitoren wurden 13 Patienten (22,0%) verabreicht, auch im Rahmen klinischer Studien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Die RET-Fusion wurde mittels FISH oder NGS identifiziert.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Keine Angaben verfügbar
7	Variablen	Patientencharakteristika und klinische Daten: • Geschlecht • Alter (medianes Alter bei Erstdiagnose in Jahren) • Raucher-Status • Histologischer Typ des Lungenkarzinoms (adenomatöses, pleomorphes, neuroendokrines, plattenepitheliales oder kleinzelliges Karzinom) • RET-Fusionspartner (KIF5B, CCDC6, NCOA4, Myosin 5C, LisH domain und HEAT repeat-containing protein KIAA1468 homolog, Phytanoyl-CoA 2-hydroxylase-interacting protein like) • Gleichzeitige genomische Veränderungen (EGFR-Mutation, ALK-Umlagerung, ROS proto-oncogene 1-Umlagerung, B-Raf proto-oncogene-Mutation, KRAS proto-oncogene -Mutation) • Initiale Stadieneinteilung (NSCLC) • Ausbreitung beim kleinzelligen Lungenkarzinom (limitierte Erkrankung oder ausgedehnte Erkrankung) • Chemotherapie (Pemetrexed-basiert, Vandetanib, EGFR, TKI) • Immuntherapie (Nivolumab, Pembrolizumab,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Atezolizumab, Durvalumab/Tremelimumab) • Vorgelagerte (upstream) Fusionspartner • Inzidenz von Hirnmetastasen • Ansprechen auf Antitumorthérapien Das progressionsfreie Überleben wurde als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur Dokumentation des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes definiert. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert, wenn sie progressionsfrei und/oder am Leben waren. Das Gesamtüberleben wurde als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Tod aus jeglicher Ursache definiert. Die Überlebenskurven für kategorielle Variablen wurden (Entwicklung von intrakraniellen Metastasen) mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Zur Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung wurde RECIST Version 1.1 verwendet.
8	Datenquellen/Messmethoden	Analyse klinischer Daten von koreanischen Patienten mit NSCLC und RET-Fusion
9	Bias	Als retrospektive Analyse weist diese Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf.
10	Studiengröße	59 Patienten
11	Quantitative Variablen	Siehe Punkt 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Für die Zusammenfassung von Patienten- und Behandlungsmerkmalen wurden deskriptive Statistiken verwendet. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Analyse zensiert, wenn sie progressionsfrei und/oder am Leben waren. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Überlebenskurven für kategorielle Variablen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mittels Log-Rank-Test verglichen. Alle Analysen wurden mit IBM SPSS [®] Statistics 25 (Armonk, New York, USA) durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 01. April 2019.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Keine Angaben verfügbar
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling	Keine Angaben verfügbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	strategy) berücksichtigen)	
12e	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	a) Gesamtzahl aller in die Studie eingeschlossenen Patienten: N = 59
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Keine Angaben verfügbar
13c	Flussdiagramm	Keine Angaben verfügbar
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America);		
a: nach STROBE 2007		

Studie: Gautschi *et al.* 2017Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gautschi *et al.* 2017

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	Ziel dieser Studie war es, die klinisch-pathologischen Merkmale von Patienten mit RET-mutierten Lungenkarzinomen zu beschreiben und den Verlauf der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zu dokumentieren, die mit einer systemischen Therapie behandelt wurden. Hierbei lag der Schwerpunkt auf Multikinase-Inhibitoren, die sich gegen die RET Kinase richten.
Methoden		
4	Studiendesign	Es handelte sich um eine retrospektive, globale, multizentrische Studie (RET-Register; GLORY).
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Von Juni 2015 bis April 2016 wurden 165 Patienten mit RET-mutierten Lungenkarzinomen aus 29 Zentren in Europa, Asien und den Vereinigten Staaten in die Studie einbezogen. Patienten, die nicht im Kontext einer klinischen Studie mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, waren für die Analyse der Wirksamkeit der RET-Inhibitor-Therapie geeignet. RET-Inhibitor-Therapie wurde definiert als eine Behandlung mit jedem Medikament, von dem bekannt ist, dass es die RET-Kinase in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt. Infolge der Einschränkungen dieses Registers und des Fehlens eines formalen Ansprechbewertungsplans für jeden Patienten konnte ein bestätigtes Ansprechen nicht bewertet und die Gesamtansprechrate somit nicht berechnet werden. Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie mit RET-Inhibitor-Therapie behandelt wurden, sind nicht in eine Analyse der Wirksamkeit der RET-Inhibitor-Therapie einbezogen worden.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<u>Einschlusskriterien</u> Zur Studie zugelassene Patienten hatten eine pathologische Diagnose von NSCLC in jedwedem Stadium (I bis IV) und eine nachgewiesene RET-Umlagerung durch einen validierten Test, der in einem akkreditierten, lokalen Labor durchgeführt wurde. Akzeptierte Testmethoden waren Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion und Sequenzierung der nächsten Generation (<i>next-Generation Sequencing</i>). Die Validierung der Testergebnisse durch eine zweite Methode war nicht verpflichtend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Keine Angaben verfügbar
7	Variablen	Anonymisierte klinische Daten • Alter • Geschlecht • RET upstream Fusionspartner • Tumorstadium • Diagnosedatum • Beginn und Abschluss der RET-Inhibitor Therapie bei Patienten mit RET-mutierten Lungenkarzinomen • Progression und Tod RET-Inhibitor-Therapie wurde definiert als eine Behandlung mit jedem Medikament, von dem bekannt ist, dass es die RET-Kinase in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt. Bestes Ansprechen auf systemische Therapien, definiert als ein komplettes oder partielles Ansprechen mindestens einmal im Verlauf der Therapie, wurde von jedem Prüfer vor Ort beurteilt unter Verwendung von Bewertungskriterien für die Reaktion bei soliden Tumoren (RECIST 1.1). Progressionsfreies Überleben wurde als die Zeit von der Initiierung der RET-Inhibitor-Therapie bis zur Progression, definiert durch RECIST 1.1, oder Tod aus jeglicher Ursache definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progression am Leben waren, wurden bei ihrer letzten Nachuntersuchung zensiert. Das Gesamtüberleben wurde als die Zeit von der ersten Initiierung der RET-Inhibitor-Therapie bis zum Tod aus jeglicher Ursache definiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren, wurden bei ihrer letzten Nachuntersuchung zensiert/gestrichen. Überlebensraten wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
8	Datenquellen/Messmethoden	Anonyme Daten wurden zentral an der Universität von Toulouse (Frankreich) gesammelt.
9	Bias	Die Publikation erwähnt, dass ein Bias vorliegt.
10	Studiengröße	Für die retrospektive Studie wurden die Daten aus dem globalen, multizentrischen RET-Register (GLORY), gestartet im Jahr 2015, herangezogen. Von Juni 2015 bis April 2016 haben insgesamt 29 verschiedene Zentren aus 12 Ländern in Europa, Asien und den USA zusammen mit 165 Patienten beigetragen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Quantitative Variablen	Siehe Punkt 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Statistische Analysen wurden mit der STATA-Software (Version 13.0; STATA, College Station, TX; Computing Resource Center, Santa Monica, CA) durchgeführt. Die Daten wurden nach Häufigkeit und Prozentsatz für qualitative Variablen sowie nach Medianen und Spannweite für quantitative Variablen zusammengefasst. Vergleiche zwischen Gruppen wurden unter Verwendung des χ^2 -Tests oder des exakten Fisher-Tests für den qualitativen Variablen und des Mann-Whitney-Tests für quantitative Variablen durchgeführt.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Keine Angaben verfügbar
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Keine Angaben verfügbar
12e	Sensitivitätsanalysen	Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	a) Gesamtzahl aller in die Studie eingeschlossenen Patienten: 165 b) Anzahl der Patienten, die nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden: 112 c) Anzahl der Patienten, die mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden: 53
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Keine Angaben verfügbar
13c	Flussdiagramm	Keine Angaben verfügbar
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection		
a: nach STROBE 2007		

Studie: Shen *et al.* 2020Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shen *et al.* 2020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	Die vorliegende Studie untersuchte die Beziehung zwischen RET-Fusionsgen-Subtypen und der Wirksamkeit (progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben) einer Chemotherapie auf Pemetrexed-Basis als Erst- oder Folgelinien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.
Methoden		
4	Studiendesign	Multizentrische, retrospektive Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Setting und Ort der Studie, zeitliche Angaben Die multizentrische, retrospektive Studie wurde von 2011 bis 2018 unter Einbeziehung von 10 Krankenhäusern in China durchgeführt. Exposition Von den 62 Patienten erhielten 40 eine Erstlinien-Chemotherapie, einschließlich Pemetrexed/Platin (19 Patienten), Pemetrexed-Monotherapie (3 Patienten), Paclitaxel/Platin (14 Patienten) und Gemcitabin/Platin (4 Patienten). Bevacizumab als zusätzlichen Kombinationspartner zur Chemotherapie erhielten 7 Patienten. Insgesamt 28 Patienten erhielten eine Zweitlinienbehandlung, einschließlich einer Chemotherapie auf Pemetrexed-Basis für 10 Patienten und anderer Behandlungsverfahren (nicht Pemetrexed basiert) für 18 Patienten. Datensammlung Die Daten aller Patienten wurden während des Fortschreitens der Krankheit gesammelt, dazu gehörten auch die verwendeten Wirkstoffe.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	Einschlusskriterien In die Studie wurden Patienten mit einem pathologisch bestätigten NSCLC im Stadium IIIB/IV eingeschlossen. Das Vorliegen von RET-Fusionen wurden unter Verwendung von Next Generation Sequencing nachgewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
7	Variablen	Klinisch-pathologische Charakteristika • Geschlecht • Medianes Alter (≤ 60, > 60 Jahre) • Raucher-Status • RET-Fusionstyp (KIF5B-RET, CCDC6-RET, seltene Fusionen) • Erstlinien-Therapie (Pemetrexed-basiert, nicht Pemetrexed-basiert) • Zweitlinien-Therapie (Pemetrexed-basiert, nicht Pemetrexed-basiert) • Cabozantinib (ja/nein) • Hirnmetastasen vor der Behandlung Progressionsfreies Überleben wurde definiert als der Zeitraum vom ersten Datum der medikamentösen Behandlung bis zum Datum der Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit, bewertet durch RECIST 1.1, oder Tod. Das Gesamtüberleben wurde vom Datum des bestätigten NSCLC im Stadium IIIB/IV bis zum Tod oder der letzten Nachuntersuchung gemessen.
8	Datenquellen/Messmethoden	Die Daten aller Patienten wurden während des Fortschreitens der Krankheit gesammelt, einschließlich des Chemotherapie-Regimes und der verwendeten zielgerichteten Medikamente. Das Ansprechen auf systemische Therapien wurde lokal von jedem Prüfarzt und einem Radiologen unter Verwendung des RECIST 1.1, bewertet, einschließlich des CR, des PR, der SD und der PD. Die allgemeine Ansprechrate wurde als die Summe von CR und PR definiert. Die Krankheitskontrollrate wurde als die Summe der objektiven Ansprech- und Stabilisierungsraten (CR plus PR plus stabiles Krankheitsbild) definiert.
9	Bias	Die Studie wies einige Limitationen auf. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt und die Behandlungsschemata variierten, könnte eine Stichprobenverzerrung vorliegen.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl der in den Krankenhäusern verfügbaren Patienten, unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Quantitative Variablen	Die Bestimmung der Stadien des Lungenkrebses wurde gemäß dem 7. Tumor Node Metastasis Klassifizierungsschema und der messbaren Krankheit unter Verwendung der Ansprechbewertungskriterien bei soliden Tumoren (RECIST 1.1), durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde alle 6 Wochen mittels Computertomographie gemäß RECIST Version 1.1 bewertet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Kaplan-Meier-Schätzungen und der Log-rank Test wurden angewandt, um progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben zu bewerten. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS, Version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt. P-Werte < 0,5 beim zweiseitigen Signifikanztest wurden als statistisch signifikant bezeichnet. Baseline-Charakteristika wurden für die beiden Subgruppen (mit und ohne KIF5B-RET-Umlagerung) analysiert, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Ein Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell identifizierte das Chemotherapieschema (Pemetrexed-basierte Chemotherapie, p = 0,008) als Erstlinien-Therapie als prädiktiven Faktor für das progressionsfreie Überleben.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Keine Angaben verfügbar
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
12e	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Unter den 62 in die Studie aufgenommenen Patienten mit NSCLC and RET-Umlagerungen, waren 41 Patienten mit KIF5B-RET, 15 Patienten mit CCDC6-RET und 6 mit anderen seltenen Fusionssubtypen eingeschlossen. Von diesen 62 Patienten hatten 50 Stadium IIIB/IV. Es wurden auch 40 Patienten mit verfügbaren Informationen zur Erstlinien-Chemotherapie bewertet. Zudem wurden die Daten von 32 Patienten mit RET-Umlagerungen, die eine Pemetrexed-basierte Chemotherapie als Erst- (22 Patienten) oder Zweitlinienbehandlung (10 Patienten) erhalten hatten, analysiert.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Keine Angaben verfügbar
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); KIF5B: Kinesin Family Member 5B; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RET: Rearranged During Transfection; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)		
a: nach STROBE 2007		

Studie: Bhandari *et al.* 2021Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bhandari *et al.* 2021

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
3	Zielsetzung	Ziel dieser Studie war es, die klinisch-pathologischen Merkmale von Patienten mit RET-mutiertem NSCLC zu beschreiben. Hierbei lag der Schwerpunkt auf ICI-Therapie.
Methoden		
4	Studiendesign	Es handelte sich um eine retrospektive Kohorten Studie auf Basis von zwei Datensätzen: der US-basierten CGDB und der GHD.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Vom 01. Januar 2011 bis 31. März 2019 (CGDB) und vom 01. Januar 2016 bis 01. März 2019 (GDH) wurden insgesamt 69 Patienten mit RET-mutierten NSCLC aus den Vereinigten Staaten in die Studie einbezogen. Aufgrund der begrenzten Daten zu Patienten mit RET-mutiertem NSCLC wurde der Studienzeitraum zwischen den beiden Datenbanken nicht eingeschränkt, um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Daten genutzt wurden. Die meisten Patienten erhielten eine ICI-basierte Therapie in der Erstlinien-Therapie, entweder in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Einzelwirkstoff, wobei die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beobachteten Behandlungsdauern mit den in der Literatur angegebenen übereinstimmen. Behandlungs- und Sequenzierungsmuster waren in beiden Datenbanken sehr heterogen.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<u>Einschlusskriterien</u> Zur Studie zugelassene Patienten hatten ein Alter von ≥ 18 Jahren, eine bestätigte Diagnose von NSCLC im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium und eine nachgewiesene RET-Fusion. Zusätzlich musste bei den Patienten der Nachweis einer Behandlung des NSCLC mit einer ICI-Therapie (d. h. Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab oder Ipilimumab) mit oder ohne anderen Wirkstoffen, unabhängig von der Therapielinie vorliegen. Da RET-Fusionen möglicherweise im Zusammenhang mit EGFR-Resistenzmechanismen entstehen können, wurden Patienten mit gleichzeitig vorliegenden EGFR-Mutationen ausgeschlossen.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	In der CGDB wurden retrospektive longitudinale klinische Daten aus elektronischen Gesundheitsakten (EHR) abgeleitet, die strukturierte und unstrukturierte Daten auf Patientenebene umfassten, die über technologiegestützte Abstraktion kuratiert wurden, und wurden mit genomischen Daten aus FMIs umfassenden genomischen Profiling-Tests (CGP) durch anonymisiertes, deterministisches Matching verknüpft. Die GHD besteht aus einer aggregierten kommerziellen Datenbank mit anonymisierten Berichten von denen ca. 65% mit Behandlungs- und Prozedurendaten verlinkt sind.
7	Variablen	Verfügbare demografische und klinische Daten von dem Zeitpunkt, der am dichtesten an der Diagnosestellung des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC gelegen war, wurden in die Studie einbezogen. • Alter • Geschlecht • RET-Fusionspartner • Ethnizität • Raucher Vergangenheit • Gesundheitszustand anhand des ECOG Performance Status • Mutationslast • Diagnosedatum Therapieregime mit ICI wurden nach Therapielinie als medianer Therapiedauer unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Behandlungsabbrüche wurden definiert als eine der folgenden Situationen: auf die aktuelle Therapielinie folgte eine weitere Therapielinie; Patienten verstarben innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 30 Tagen nach ihrer letzten Therapielinie; oder die Lücke zwischen der letzten Verabreichung oder die Zeitspanne zwischen der letzten Verabreichung oder nicht abgebrochenen Behandlung und dem Ende der Nachbeobachtungszeit betrug > 60 Tage. Die Patienten wurden zensiert, wenn sie die Definition für einen Behandlungsabbruch nicht erfüllten. Behandlungsmuster (d. h. Therapielinie und Behandlungsschemata [Kombination oder Monotherapie] nach Therapielinie) und die Abfolge der Behandlungen wurden deskriptiv berichtet. Vom Arzt bewertetes Ansprechen in der klinischen Praxis wurde ausschließlich für Patienten aus der CGDB berichtet. Das Ansprechen wurde für eine spezifische Therapielinie als Veränderung der Krankheitslast (progrediente Erkrankung, stabile Erkrankung, teilweises Ansprechen oder vollständiges Ansprechen) gemäß Prüfarzt angegeben. Bei Patienten, für die innerhalb einer Therapielinie keine Ansprechvariablen erfasst wurden, wurde davon ausgegangen, dass die Ansprechwerte fehlen; eine Imputation der fehlenden Werte wurde nicht durchgeführt. Die Rate des Ansprechens wurde ausgehend von der Initiierung einer Therapielinie (in der eine ICI-basierte Therapie enthalten war) unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Überlebensraten wurde ausgehend von der Initiierung einer Therapielinie (in der eine ICI-basierte Therapie enthalten war) unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
8	Datenquellen/Messmethoden	
9	Bias	Im CGDB besteht das Potenzial für eine unsterbliche Zeitverzerrung, die in dieser Studie zu einer Schätzung längerer Überlebensergebnisse bei Patienten in der CGDB geführt haben könnte.
10	Studiengröße	Insgesamt 69 Patienten erfüllten die Zulassungskriterien und wurden in diese Studie eingeschlossen: 29 aus der CGDB und 40 aus der GHD.
11	Quantitative Variablen	Siehe Punkt 7
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Das Indexdatum wurde als das Datum der Diagnose von fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC definiert. Es wurden die demografischen und klinischen Ausgangsmerkmale der Patienten beschrieben, die dem in jeder Datenbank verfügbaren Indexdatum am nächsten kamen. Behandlungsschemata, die eine ICI beinhalten, wurden von Behandlungslinie aufgezeichnet und die mediane (95% KI) Behandlungsdauer von Behandlungslinie wurde mit dem Kaplan-Meier-Ansatz geschätzt. Die Patienten wurden zensiert, wenn sie die Definition für den Behandlungsabbruch nicht erfüllten. Behandlungsmuster (d.h. Behandlungslinie, Medikamentenregime [Kombination oder Monotherapie] durch die Behandlungslinie) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sequenzierung der Behandlungen wurden ebenfalls deskriptiv berichtet. Real-World progressionsfreies Überleben: Ergebnisse wurden mit der Kaplan-Meier-Methode aus der Initiierung der Behandlungslinie, bei dem ICI-basierte Therapien eingesetzt wurden, zusammengefasst. Die Patienten wurden am Stichtag der Datenbank sowohl für die reale progressionsfreie Überleben- als auch für die Gesamtüberleben-Analyse zensiert, wenn kein Ereignis eingetreten war.
12b	Subgruppen und Interaktionen	Die Dauer der Behandlung und die klinischen Ergebnisse, einschließlich des realen Ansprechens (nur CGDB), des realen progressionsfreien Überlebens (nur CGDB) und des Gesamtüberlebens (CGDB und GHD), wurden ebenfalls in einer Post-hoc-Subgruppen von Patienten bewertet und beschrieben, die die CPP-Therapie (KN-189-Regime) in der Erstlinienumgebung (Für Ansatz siehe 12a)
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Alle Patienten, bei denen in der Behandlungslinie keine Antwortvariablen erfasst wurden, galten als fehlende Antwortwerte. Es wurde keine Imputation von fehlenden Werten durchgeführt.
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Keine Angaben verfügbar
12e	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar
Ergebnisse		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	a) Gesamtzahl aller in die Studie eingeschlossenen Patienten: 69
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Keine Angaben verfügbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13c	Flussdiagramm	<pre> graph TD A[Patients in the Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Database n = 9439] --> B[Patients with advanced/metastatic NSCLC n = 8321] B --> C[Confirmed RET fusion n = 72] C --> D[No co-occurring EGFR mutation n = 65] D --> E[Evidence of immune checkpoint inhibitor therapy n = 29] F[Patients with RET-fusion positive advanced/metastatic NSCLC in the Guardant Health Database n = 193] --> G[Confirmed RET fusion n = 192] G --> H[No co-occurring EGFR mutation n = 141] H --> I[Evidence of immune checkpoint inhibitor therapy n = 40] </pre>
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine, Inc. CPP: Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab; NSCLC Clinico-Genomic Datenbank; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); GHD: Guardant Health Datenbank (GuardantINFORM™); ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.		
a: nach STROBE 2007		

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische 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 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001

Studie: LIBRETTO-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (Studie LIBRETTO-001)	INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (NSCLC; 15-Jun-2021) vom 19. Oktober 2021

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallelen Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der Patienten war nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der behandelnden Personen war nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik (Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: globaler Gesundheitsstatus – Funktion (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzauswertungen zu Startdosis nach Körpergewicht, Begleitmedikation, nachfolgenden Antitumor-Therapien, Behandlung und Studienverteilung sowie Dosismodifikation

Tabelle 4-126 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Körpergewicht/Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	5 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (7,2%)
≥ 50 kg	61 (88,4%)	0 (0,0%)	3 (4,3%)	64 (92,8%)
Gesamt	66 (95,7%)	0 (0,0%)	3 (4,3%)	69 (100,0%)

BID: Zweimal täglich (*Bis In Die*); kg: Kilogramm

Tabelle 4-127 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
Patients taking concomitant medication	69 (100.0)
ANILIDES	35 (50.7)
PARACETAMOL	34 (49.3)
THOMAPYRIN N	2 (2.9)
AXOTAL	1 (1.4)
BUTALBITAL W/CAFFEINE/CODEINE/PARACETAMOL	1 (1.4)
DOZOL	1 (1.4)
GLUCOCORTICOIDS	31 (44.9)
PREDNISONE	15 (21.7)
DEXAMETHASONE	14 (20.3)
METHYLPREDNISOLONE	4 (5.8)
PREDNISOLONE	2 (2.9)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (2.9)
CORTISONE	1 (1.4)
DEXAMETHASONE ACETATE	1 (1.4)
FLUTICASONE	1 (1.4)
GLUCOCORTICOIDS	31 (44.9)
FLUTICASONE PROPIONATE	1 (1.4)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	31 (44.9)
FAMOTIDINE	25 (36.2)
RANITIDINE	7 (10.1)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	7 (10.1)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	29 (42.0)
IBUPROFEN	25 (36.2)
LOXOPROFEN SODIUM	2 (2.9)
NAPROXEN	2 (2.9)
NAPROXEN SODIUM	2 (2.9)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	27 (39.1)
OXYCODONE	13 (18.8)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	6 (8.7)
MORPHINE	5 (7.2)
HYDROMORPHONE	4 (5.8)
OXYCOCET	4 (5.8)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	27 (39.1)
VICODIN	4 (5.8)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	3 (4.3)
PANADEINE CO	3 (4.3)
MORPHINE SULFATE	2 (2.9)
TARGIN	2 (2.9)
DIHYDROCODEINE	1 (1.4)
HYDROCODONE	1 (1.4)
MORPHINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
SOLPADEINE	1 (1.4)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	26 (37.7)
LORAZEPAM	14 (20.3)
ALPRAZOLAM	8 (11.6)
BROTIZOLAM	2 (2.9)
CLONAZEPAM	2 (2.9)
CLOBAZAM	1 (1.4)
DIAZEPAM	1 (1.4)
MIDAZOLAM	1 (1.4)
TEMAZEPAM	1 (1.4)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	23 (33.3)
AMLODIPINE	17 (24.6)
AMLODIPINE BESILATE	5 (7.2)
NIFEDIPINE	3 (4.3)
LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE	2 (2.9)
LERCANIDIPINE	1 (1.4)
NICARDIPINE	1 (1.4)
CONTACT LAXATIVES	22 (31.9)
SENNOSIDE A+B	17 (24.6)
BISACODYL	4 (5.8)
COLOXYL WITH SENNA	2 (2.9)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	1 (1.4)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	20 (29.0)
ONDANSETRON	19 (27.5)
GRANISETRON	1 (1.4)
GRANISETRON HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	19 (27.5)
MACROGOL 3350	15 (21.7)
LACTULOSE	4 (5.8)
GOLYTELY	1 (1.4)
MACROGOL	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
MAGNESIUM OXIDE	1 (1.4)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	18 (26.1)
DOCUSATE SODIUM	15 (21.7)
DOCUSATE	2 (2.9)
DOCUSATE POTASSIUM	1 (1.4)
OTHER VIRAL VACCINES	17 (24.6)
OTHER VIRAL VACCINES	17 (24.6)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	17 (24.6)
HERBAL PREPARATION	3 (4.3)
PLANTAGO OVATA	3 (4.3)
CALENDULA OFFICINALIS	1 (1.4)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	17 (24.6)
CARICA PAPAYA	1 (1.4)
GINSENG NOS	1 (1.4)
LINUM USITATISSIMUM SEED OIL	1 (1.4)
MALUS SPP. VINEGAR EXTRACT	1 (1.4)
OLEA EUROPAEA OIL	1 (1.4)
PLATYCODON GRANDIFLORUS	1 (1.4)
SENNA ALEXANDRINA LEAF	1 (1.4)
SERENOA REPENS	1 (1.4)
SILYBUM MARIANUM	1 (1.4)
VACCINIUM MACROCARPON	1 (1.4)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	16 (23.2)
LOSARTAN	10 (14.5)
LOSARTAN POTASSIUM	3 (4.3)
VALSARTAN	3 (4.3)
IRBESARTAN	2 (2.9)
CANDESARTAN	1 (1.4)
SULFONAMIDES, PLAIN	16 (23.2)
FUROSEMIDE	12 (17.4)
CHLORTALIDONE	6 (8.7)
TORASEMIDE	1 (1.4)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	15 (21.7)
ALCLOMETASONE DIPROPIONATE	5 (7.2)
TRIAMCINOLONE	4 (5.8)
ALCLOMETASONE	2 (2.9)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (2.9)
DESONIDE	1 (1.4)
DEXAMETHASONE PROPIONATE	1 (1.4)
FLUMETASONE PIVALATE	1 (1.4)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (1.4)
HYDROCORTISONE PROBUTAT	1 (1.4)
VITAMIN D AND ANALOGUES	15 (21.7)
COLECALCIFEROL	12 (17.4)
VITAMIN D NOS	2 (2.9)
VITAMIN D AND ANALOGUES	15 (21.7)
ERGOCALCIFEROL	1 (1.4)
FLUOROQUINOLONES	14 (20.3)
CIPROFLOXACIN	7 (10.1)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
LEVOFLOXACIN	7 (10.1)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
OFLOXACIN	1 (1.4)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	14 (20.3)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	10 (14.5)
MAGIC MOUTHWASH	2 (2.9)
BENZYDAMINE	1 (1.4)
CAPHOSOL	1 (1.4)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	13 (18.8)
PROBIOTICS NOS	8 (11.6)
BACILLUS COAGULANS	2 (2.9)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	13 (18.8)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	2 (2.9)
ENTEROCOCCUS FAECIUM	1 (1.4)
KYO-DOPHILUS	1 (1.4)
ANTIPROPULSIVES	13 (18.8)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	8 (11.6)
LOPERAMIDE	4 (5.8)
LOMOTIL	2 (2.9)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	13 (18.8)
SODIUM CHLORIDE	11 (15.9)
MAGNESIUM SULFATE	2 (2.9)
POTASSIUM CHLORIDE	1 (1.4)
SODIUM PHOSPHATE	1 (1.4)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZ	13 (18.8)
DENOSUMAB	13 (18.8)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	13 (18.8)
ACETYLSALICYLIC ACID	13 (18.8)
CLOPIDOGREL	1 (1.4)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	13 (18.8)
SALBUTAMOL	9 (13.0)
SALBUTAMOL SULFATE	5 (7.2)
FENOTEROL HYDROBROMIDE	1 (1.4)
ACE INHIBITORS, PLAIN	12 (17.4)
LISINOPRIL	10 (14.5)
RAMIPRIL	2 (2.9)
LISINOPRIL DIHYDRATE	1 (1.4)
CALCIUM COMPOUNDS	12 (17.4)
CALCIUM CARBONATE	12 (17.4)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE	12 (17.4)
SPEKTRAMOX	11 (15.9)
PIP/TAZO	2 (2.9)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	12 (17.4)
RIVAROXABAN	7 (10.1)
APIXABAN	4 (5.8)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
EDOXABAN TOSILATE	1 (1.4)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	12 (17.4)
ATORVASTATIN	5 (7.2)
PRAVASTATIN	2 (2.9)
ROSUVASTATIN	2 (2.9)
ATORVASTATIN CALCIUM	1 (1.4)
ROSUVASTATIN CALCIUM	1 (1.4)
SIMVASTATIN	1 (1.4)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	12 (17.4)
BENZONATATE	11 (15.9)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	1 (1.4)
THYROID HORMONES	12 (17.4)
LEVOTHYROXINE	8 (11.6)
LEVOTHYROXINE SODIUM	4 (5.8)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	11 (15.9)
METOPROLOL	4 (5.8)
ATENOLOL	3 (4.3)
METOPROLOL TARTRATE	3 (4.3)
BISOPROLOL FUMARATE	1 (1.4)
METOPROLOL SUCCINATE	1 (1.4)
CALCIUM	11 (15.9)
CALCIUM CARBONATE	7 (10.1)
CALCIUM	3 (4.3)
CALCIUM CITRATE	1 (1.4)
INFLUENZA VACCINES	11 (15.9)
INFLUENZA VACCINE	11 (15.9)
MULTIVITAMINS, PLAIN	11 (15.9)
MULTIVITAMINS, PLAIN	11 (15.9)
AMIDES	10 (14.5)
LIDOCAINE	9 (13.0)
BUPIVACAINE	1 (1.4)
LIDOCAINE W/MENTHOL	1 (1.4)
PRILOCAINE	1 (1.4)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	10 (14.5)
CEFALEXIN	7 (10.1)
CEFAZOLIN	2 (2.9)
CEFALEXIN MONOHYDRATE	1 (1.4)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	10 (14.5)
LORATADINE	4 (5.8)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	3 (4.3)
DESLORATADINE	1 (1.4)
FEXOFENADINE	1 (1.4)
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INC	9 (13.0)
BACTRIM	9 (13.0)
CORTICOSTEROIDS	9 (13.0)
FLUTICASONE PROPIONATE	5 (7.2)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
BUDESONIDE	1 (1.4)
DUONASE	1 (1.4)
HYDROCORTISONE	1 (1.4)
PROCTOSEDYL	1 (1.4)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	9 (13.0)
GABAPENTIN	8 (11.6)
CANNABIDIOL	2 (2.9)
PREGABALIN	2 (2.9)
OTHER ANTIEMETICS	9 (13.0)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	5 (7.2)
PROCHLORPERAZINE	3 (4.3)
DRONABINOL	1 (1.4)
OTHER OPIOIDS	9 (13.0)
TRAMADOL	6 (8.7)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	3 (4.3)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	9 (13.0)
BIOTIN	6 (8.7)
NICOTINAMIDE	1 (1.4)
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
TOCOPHEROL	1 (1.4)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	9 (13.0)
AMOXICILLIN	8 (11.6)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE	1 (1.4)
POTASSIUM	9 (13.0)
POTASSIUM CHLORIDE	7 (10.1)
POTASSIUM GLUCONATE	2 (2.9)
PROTON PUMP INHIBITORS	9 (13.0)
ESOMEPRAZOLE	3 (4.3)
OMEPRAZOLE	3 (4.3)
PANTOPRAZOLE	2 (2.9)
LANSOPRAZOLE	1 (1.4)
THIAZIDES, PLAIN	9 (13.0)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	8 (11.6)
TRICHLORMETHIAZIDE	1 (1.4)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	8 (11.6)
HYZAAR	7 (10.1)
KARVEA HCT	1 (1.4)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	8 (11.6)
ZOLPIDEM TARTRATE	5 (7.2)
ZOLPIDEM	3 (4.3)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER	8 (11.6)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	3 (4.3)
CALCIUM D3	2 (2.9)
LEKOVIT CA	2 (2.9)
CALCIDO	1 (1.4)
CALCIUM CITRATE W/COLECALCIFEROL	1 (1.4)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR O	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	8 (11.6)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	2 (2.9)
DIFLUPREDNATE	2 (2.9)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	8 (11.6)
FLUOCINONIDE	2 (2.9)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (1.4)
MOMETASONE FUROATE	1 (1.4)
EXPECTORANTS	8 (11.6)
GUAIFENESIN	8 (11.6)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	8 (11.6)
FOLIC ACID	8 (11.6)
HEPARIN GROUP	8 (11.6)
ENOXAPARIN SODIUM	5 (7.2)
DALTEPARIN SODIUM	1 (1.4)
ENOXAPARIN	1 (1.4)
TINZAPARIN SODIUM	1 (1.4)
MAGNESIUM	8 (11.6)
MAGNESIUM	4 (5.8)
MAGNESIUM OXIDE	3 (4.3)
MAGNESIUM	8 (11.6)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE	1 (1.4)
MAGNESIUM SULFATE	1 (1.4)
NITROFURAN DERIVATIVES	8 (11.6)
NITROFURANTOIN	8 (11.6)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	8 (11.6)
TUSSIONEX PENNKINETIC	5 (7.2)
HYDROCODONE COMPOUND	2 (2.9)
CODEINE SULFATE	1 (1.4)
PROMETHAZINE W/CODEINE	1 (1.4)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	8 (11.6)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	3 (4.3)
MIRTAZAPINE	2 (2.9)
BUPROPION HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
DULOXETINE	1 (1.4)
TRAZODONE	1 (1.4)
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	8 (11.6)
VENLAFAXINE	1 (1.4)
VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
PROPULSIVES	8 (11.6)
METOCLOPRAMIDE	4 (5.8)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	4 (5.8)
MOSAPRIDE CITRATE	2 (2.9)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	8 (11.6)
ESCITALOPRAM	3 (4.3)
CITALOPRAM	2 (2.9)
ESCITALOPRAM OXALATE	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
FLUOXETINE	1 (1.4)
SERTRALINE	1 (1.4)
TETRACYCLINES	8 (11.6)
DOXYCYCLINE	5 (7.2)
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	2 (2.9)
MINOCYCLINE	1 (1.4)
AMINOALKYL ETHERS	7 (10.1)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	6 (8.7)
DIPHENHYDRAMINE	1 (1.4)
BISPHOSPHONATES	7 (10.1)
ZOLEDRONIC ACID	7 (10.1)
MACROLIDES	7 (10.1)
AZITHROMYCIN	7 (10.1)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEA	7 (10.1)
SUCRALFATE	6 (8.7)
ALGITAB	1 (1.4)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	7 (10.1)
FISH OIL	4 (5.8)
DOCOSAHEXAENOIC ACID	1 (1.4)
OMEGA-3 FATTY ACIDS	1 (1.4)
WILD SALMON	1 (1.4)
PIPERAZINE DERIVATIVES	7 (10.1)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	5 (7.2)
CETIRIZINE	1 (1.4)
MECLOZINE	1 (1.4)
COXIBS	6 (8.7)
CELECOXIB	3 (4.3)
ETORICOXIB	3 (4.3)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORD	6 (8.7)
SIMETICONE	5 (7.2)
SPASFON	1 (1.4)
BIGUANIDES	5 (7.2)
METFORMIN	5 (7.2)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	5 (7.2)
HYDROCORTISONE	5 (7.2)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	5 (7.2)
METRONIDAZOLE	5 (7.2)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	5 (7.2)
MELATONIN	5 (7.2)
MUCOLYTICS	5 (7.2)
ACETYLCYSTEINE	3 (4.3)
SODIUM CHLORIDE	2 (2.9)
OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS	5 (7.2)
TUSSIN DM	3 (4.3)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
CHERACOL	2 (2.9)
RESYL PLUS	1 (1.4)
OTHER ANTIEPILEPTICS	5 (7.2)
LEVETIRACETAM	5 (7.2)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	5 (7.2)
CYCLOBENZAPRINE	3 (4.3)
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
TIZANIDINE	1 (1.4)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	5 (7.2)
ARTIFICIAL TEARS	2 (2.9)
HYPROMELLOSE	1 (1.4)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (1.4)
SOOTHE XP	1 (1.4)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	5 (7.2)
AQUAPHOR	1 (1.4)
CUREL	1 (1.4)
EUCERIN	1 (1.4)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	1 (1.4)
WHITE SOFT PARAFFIN	1 (1.4)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	4 (5.8)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	3 (4.3)
TAMSULOSIN	1 (1.4)
ANTIVIRALS	4 (5.8)
DOCOSANOL	1 (1.4)
GANCICLOVIR	1 (1.4)
IMIQUIMOD	1 (1.4)
VIDARABINE	1 (1.4)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C) , PLAIN	4 (5.8)
ASCORBIC ACID	4 (5.8)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	4 (5.8)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	2 (2.9)
DUOPHET	1 (1.4)
METHYLPHENIDATE	1 (1.4)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM A	4 (5.8)
ALUDROX	1 (1.4)
GAVISCON	1 (1.4)
MAGALDRATE	1 (1.4)
NOVALUCOL NOVUM	1 (1.4)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	4 (5.8)
CLOBETASOL	3 (4.3)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (1.4)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (5.8)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (5.8)
IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	4 (5.8)
CLONIDINE	2 (2.9)
CLONIDINE HYDROCHLORIDE	2 (2.9)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	4 (5.8)
CENTRUM SILVER	1 (1.4)
IRON W/VITAMINS NOS	1 (1.4)
MINERALS NOS W/VITAMINS NOS	1 (1.4)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	1 (1.4)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRI	4 (5.8)
ACICLOVIR	3 (4.3)
VALACICLOVIR	1 (1.4)
ORGANIC NITRATES	4 (5.8)
GLYCERYL TRINITRATE	4 (5.8)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	4 (5.8)
FENTANYL	3 (4.3)
FENTANYL CITRATE	1 (1.4)
PYRAZOLONES	4 (5.8)
METAMIZOLE SODIUM	3 (4.3)
METAMIZOLE	1 (1.4)
SYMPATHOMIMETICS IN GLAUCOMA THERAPY	4 (5.8)
BRIMONIDINE TARTRATE	2 (2.9)
BRIMONIDINE	1 (1.4)
SIMBRINZA	1 (1.4)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	4 (5.8)
CEFDINIR	3 (4.3)
CEFTRIAXONE SODIUM	1 (1.4)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR	3 (4.3)
BUDESONIDE W/FORMOTEROL	1 (1.4)
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	1 (1.4)
FLUTICASONE FUROATE W/VILANTEROL	1 (1.4)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	3 (4.3)
SPIRONOLACTONE	3 (4.3)
ANTIBIOTICS	3 (4.3)
NYSTATIN	2 (2.9)
POLYTRIM	1 (1.4)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREA	3 (4.3)
NYSTATIN	2 (2.9)
MICONAZOLE	1 (1.4)
BETA BLOCKING AGENTS	3 (4.3)
COMBIGAN	1 (1.4)
GANFORT	1 (1.4)
TIMOLOL MALEATE	1 (1.4)
BISMUTH PREPARATIONS	3 (4.3)
BISMUTH SUBSALICYLATE	3 (4.3)
CARBAMIC ACID ESTERS	3 (4.3)
METHOCARBAMOL	3 (4.3)
CARBAMIDE PRODUCTS	3 (4.3)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
UREA	3 (4.3)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	3 (4.3)
SILDENAFIL CITRATE	2 (2.9)
TADALAFIL	2 (2.9)
TRIMIX	1 (1.4)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	3 (4.3)
FERROUS SULFATE	2 (2.9)
FERROUS BISGLYCINATE	1 (1.4)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	3 (4.3)
ESTRADIOL	3 (4.3)
OTHER ANTIBACTERIALS	3 (4.3)
FOSFOMYCIN	2 (2.9)
FOSFOMYCIN TROMETAMOL	1 (1.4)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	3 (4.3)
CHLORAMPHENICOL	2 (2.9)
BACITRACIN	1 (1.4)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, N	3 (4.3)
GLUCOSAMINE	1 (1.4)
GLUCOSAMINE SULFATE	1 (1.4)
HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE	1 (1.4)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	3 (4.3)
UBIDECARENONE	2 (2.9)
UBIQUINOL	1 (1.4)
OTHER DERMATOLOGICALS	3 (4.3)
MINOXIDIL	3 (4.3)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	3 (4.3)
HEPARINOID	2 (2.9)
AMMONIUM LACTATE	1 (1.4)
GLYCEROL	1 (1.4)
PARAFFIN SOFT	1 (1.4)
OTHER MINERAL PRODUCTS	3 (4.3)
K-PHOS NEUTRAL	2 (2.9)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC W/SOD	1 (1.4)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	3 (4.3)
OXYGEN	3 (4.3)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	3 (4.3)
ALLOPURINOL	3 (4.3)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	3 (4.3)
LATANOPROST	3 (4.3)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	3 (4.3)
ACETYLSALICYLIC ACID	3 (4.3)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	3 (4.3)
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1 (1.4)
EL-4	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
RINGER-LACTATE	1 (1.4)
SYMPATHOMIMETICS	3 (4.3)
CIRRUS	2 (2.9)
PHENYLEPHRINE	1 (1.4)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	3 (4.3)
FINASTERIDE	3 (4.3)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	3 (4.3)
VITAMIN B COMPLEX	3 (4.3)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	3 (4.3)
CYANOCOBALAMIN	2 (2.9)
HYDROXOCOBALAMIN	1 (1.4)
ZINC	3 (4.3)
ZINC	3 (4.3)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	2 (2.9)
CARVEDILOL	2 (2.9)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	2 (2.9)
AZELASTINE	2 (2.9)
ANTICHOLINERGICS	2 (2.9)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (1.4)
TIOTROPIUM	1 (1.4)
ANTICHOLINERGICS	2 (2.9)
TIOTROPIUM BROMIDE	1 (1.4)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STERIODS FOR TO	2 (2.9)
DICLOFENAC	1 (1.4)
DICLOFENAC SODIUM	1 (1.4)
BENZOTHAZEPINE DERIVATIVES	2 (2.9)
DILTIAZEM	2 (2.9)
BILE ACID PREPARATIONS	2 (2.9)
URSODEOXYCHOLIC ACID	2 (2.9)
CARIES PROPHYLACTIC AGENTS	2 (2.9)
SODIUM FLUORIDE	1 (1.4)
XYLITOL	1 (1.4)
CORTICOSTEROIDS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	2 (2.9)
DEXAMETHASONE	2 (2.9)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTIBIO	2 (2.9)
VALISONE-G	2 (2.9)
TRIDERM	1 (1.4)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	2 (2.9)
OLANZAPINE	2 (2.9)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	2 (2.9)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	1 (1.4)
VILDAGLIPTIN	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSP	2 (2.9)
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	2 (2.9)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	2 (2.9)
CLOTRIMAZOLE	1 (1.4)
ECONAZOLE	1 (1.4)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	2 (2.9)
MONTELUKAST	1 (1.4)
MONTELUKAST SODIUM	1 (1.4)
OPIOID ANESTHETICS	2 (2.9)
FENTANYL	2 (2.9)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	2 (2.9)
DIPHENHYDRAMINE	2 (2.9)
OTHER UROLOGICALS	2 (2.9)
PHENAZOPYRIDINE	1 (1.4)
PHENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	2 (2.9)
NALOXEGOL OXALATE	2 (2.9)
METHYLNALTREXONE BROMIDE	1 (1.4)
PNEUMOCOCCAL VACCINES	2 (2.9)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	2 (2.9)
SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS	2 (2.9)
RALOXIFENE	2 (2.9)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	2 (2.9)
SUMATRIPTAN	2 (2.9)
SUMATRIPTAN SUCCINATE	1 (1.4)
SELENIUM	2 (2.9)
SELENIUM	2 (2.9)
SODIUM	2 (2.9)
SODIUM CHLORIDE	2 (2.9)
TETRACYCLINE AND DERIVATIVES	2 (2.9)
TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE	2 (2.9)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	2 (2.9)
OCUVITE	1 (1.4)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1.4)
ACE INHIBITORS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	1 (1.4)
AMLODIPINE W/BENAZEPRIL	1 (1.4)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	1 (1.4)
COMBIVENT	1 (1.4)
AGENTS FOR DERMATITIS, EXCLUDING CORTICOSTEROIDS	1 (1.4)
PIMECROLIMUS	1 (1.4)
TACROLIMUS	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1.4)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1.4)
AMINO ACIDS, INCL. COMBINATIONS WITH POLYPEPTIDES	1 (1.4)
LYSINE	1 (1.4)
ANESTHETICS, LOCAL	1 (1.4)
LARYTON	1 (1.4)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNEL BLO	1 (1.4)
DIOVAN AMLO	1 (1.4)
ANTACIDS, OTHER COMBINATIONS	1 (1.4)
ANTACIDS, OTHER COMBINATIONS	1 (1.4)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS IC	1 (1.4)
FLECAINIDE ACETATE	1 (1.4)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS III	1 (1.4)
AMIODARONE	1 (1.4)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	1 (1.4)
ANTIBIOTICS	1 (1.4)
ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	1 (1.4)
ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	1 (1.4)
ANTIDOTES	1 (1.4)
GLYCYRON	1 (1.4)
ANTIFUNGALS FOR SYSTEMIC USE	1 (1.4)
TERBINAFINE	1 (1.4)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	1 (1.4)
DOXEPIN	1 (1.4)
DOXEPIN HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	1 (1.4)
CLINDAMYCIN	1 (1.4)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS,	1 (1.4)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHET	1 (1.4)
ANTISEPTICS	1 (1.4)
DEQUALINIUM CHLORIDE	1 (1.4)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (1.4)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (1.4)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	1 (1.4)
DIFENIDOL	1 (1.4)
APPETITE STIMULANTS	1 (1.4)
MEGESTROL ACETATE	1 (1.4)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), COMBINATIONS	1 (1.4)
PROANTHENOLS 100	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES BUSPIRONE HYDROCHLORIDE	1 (1.4) 1 (1.4)
BARBITURATES AND DERIVATIVES PRIMIDONE	1 (1.4) 1 (1.4)
BELLADONNA ALKALOIDS, TERTIARY AMINES HYOSCYAMINE SULFATE	1 (1.4) 1 (1.4)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE PROPRANOLOL	1 (1.4) 1 (1.4)
BIOFLAVONOIDS CAPIVEN	1 (1.4) 1 (1.4)
BLOOD COAGULATION FACTORS HTDEFIX	1 (1.4) 1 (1.4)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	1 (1.4) 1 (1.4)
BULK-FORMING LAXATIVES POLYCARBOPHIL CALCIUM	1 (1.4) 1 (1.4)
CARBAPENEMS ERTAPENEM	1 (1.4) 1 (1.4)
CARBOHYDRATES DEXTRIN	1 (1.4) 1 (1.4)
COMBINATIONS OF VITAMINS COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (1.4) 1 (1.4)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINA MAXITROL	1 (1.4) 1 (1.4) 1 (1.4)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE CORTICOSTEROID NOS	1 (1.4) 1 (1.4)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN PREDNISOLONE ACETATE	1 (1.4) 1 (1.4)
COUGH AND COLD PREPARATIONS COUGH AND COLD PREPARATIONS	1 (1.4) 1 (1.4)
DIRECT THROMBIN INHIBITORS BIVALIRUDIN	1 (1.4) 1 (1.4)
DIURETICS ACETAZOLAMIDE	1 (1.4) 1 (1.4)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE TOLTERODINE L-TARTRATE	1 (1.4) 1 (1.4)
ENZYME PREPARATIONS TILACTASE	1 (1.4) 1 (1.4)
ETHERS, CHEMICALLY CLOSE TO ANTIHISTAMINES	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
NORGESIC	1 (1.4)
FAT/CARBOHYDRATES/PROTEINS/MINERALS/VITAMINS, COMB CARBOHYDRATES NOS W/ELECTROLYTES NOS/FATTY AC	1 (1.4) 1 (1.4)
HOMEOPATHIC PREPARATION	1 (1.4)
HOMEOPATHIC PREPARATION	1 (1.4)
HYPERICUM PERFORATUM	1 (1.4)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES	1 (1.4)
HYDRALAZINE	1 (1.4)
I.V. SOLUTION ADDITIVES	1 (1.4)
VEEN D	1 (1.4)
I.V. SOLUTIONS	1 (1.4)
I.V. SOLUTIONS	1 (1.4)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING INSULIN	1 (1.4) 1 (1.4)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	1 (1.4)
FERRIC CARBOXYMALTOSE	1 (1.4)
LOCAL ANESTHETICS	1 (1.4)
TETRACAINE	1 (1.4)
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS	1 (1.4)
MODURETIC	1 (1.4)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1.4)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1.4)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	1 (1.4)
AMITRIPTYLINE	1 (1.4)
OTHER AGENTS AGAINST AMOEBIASIS AND OTHER PROTOZOA	1 (1.4)
ATOVAQUONE	1 (1.4)
OTHER ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE	1 (1.4)
AZELAIC ACID	1 (1.4)
OTHER ANTIPSYCHOTICS	1 (1.4)
ARIPIRAZOLE	1 (1.4)
OTHER ANTITHROMBOTIC AGENTS	1 (1.4)
FONDAPARINUX	1 (1.4)
OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS	1 (1.4)
LIRAGLUTIDE	1 (1.4)
OTHER BLOOD PRODUCTS	1 (1.4)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	1 (1.4)
OTHER CICATRIZANTS	1 (1.4)
BUCLADESINE SODIUM	1 (1.4)
OTHER COLD PREPARATIONS	1 (1.4)
MENTHOL	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (1.4)
GLYCEROL	1 (1.4)
LINACLOTIDE	1 (1.4)
OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL	1 (1.4)
HYALURONATE SODIUM	1 (1.4)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	1 (1.4)
PROPOFOL	1 (1.4)
OTHER NUTRIENTS	1 (1.4)
LINOLEIC ACID	1 (1.4)
OTHER PARASYMPATHOMIMETICS	1 (1.4)
PILOCARPINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)
OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	1 (1.4)
PIRACETAM	1 (1.4)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (1.4)
AZ	1 (1.4)
OXAZOL, THIAZINE, AND TRIAZINE DERIVATIVES	1 (1.4)
CHLORZOXAZONE	1 (1.4)
OXICAMS	1 (1.4)
MELOXICAM	1 (1.4)
PARAMAGNETIC CONTRAST MEDIA	1 (1.4)
GADOBUTROL	1 (1.4)
PARASYMPATHOMIMETICS	1 (1.4)
PILOCARPINE	1 (1.4)
PREGNEN (4) DERIVATIVES	1 (1.4)
PROGESTERONE	1 (1.4)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1 (1.4)
NORMENSAL	1 (1.4)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (1.4)
CEFUROXIME AXETIL	1 (1.4)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (1.4)
CHLORPHENAMINE MALEATE	1 (1.4)
SULFONAMIDES	1 (1.4)
SULFADIAZINE SILVER	1 (1.4)
SULFONYLUREAS	1 (1.4)
GLIMEPIRIDE	1 (1.4)
SYMPATHOMIMETICS USED AS DECONGESTANTS	1 (1.4)
VISINE ALLERGY	1 (1.4)
SYMPATHOMIMETICS, PLAIN	1 (1.4)
TRAMAZOLINE HYDROCHLORIDE	1 (1.4)

Table 14.1.5 Concomitant Medications Efficacy Analysis Set	
Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
VARICELLA ZOSTER VACCINES VARICELLA ZOSTER VACCINE	1 (1.4) 1 (1.4)
VITAMIN B-COMPLEX WITH VITAMIN C COMBEVIT C	1 (1.4) 1 (1.4)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR V NEUROBION	1 (1.4) 1 (1.4)
VITAMIN K ANTAGONISTS WARFARIN WARFARIN SODIUM	1 (1.4) 1 (1.4) 1 (1.4)
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator. Patients are counted once within each preferred term. Reported medication terms were coded using WHO Drug Dictionary (version September 2015). Medications are sorted in decreasing order of frequency.	

Tabelle 4-128 (Anhang): Nachfolgenden Antitumor-Therapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Table 14.1.6 Summary of Subsequent Anti-Cancer Therapy Efficacy Analysis Set	
Category Subcategory	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
Any Subsequent Anti-Cancer Therapy	12 (17.4)
Type of Subsequent Anti-Cancer Therapy [1]	
Chemotherapy	9 (13.0)
Targeted Therapy	6 (8.7)
Radiation	0 (0.0)
Other	2 (2.9)
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator. [1] Subjects may be counted in more than one type of therapy but are counted at most once within a therapy type.	

Tabelle 4-129 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Table 14.1.2.1 Treatment and Study Disposition Efficacy Analysis Set	
Status	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
Subjects Who Received at Least One Dose of 160 mg BID [1] (n, %)	69 (100,0)
Starting Dose of 160 mg BID	66 (95,7)
Intra-Patient Dose Escalated to 160 mg BID	2 (2,9)
Dose Reduced to 160 mg BID	1 (1,4)
Treatment Continued Post-Progression (n, %)	22 (31,9)
Treatment Status (n, %)	
Discontinued	37 (53,6)
Continuing	32 (46,4)
Reason Treatment Discontinued (n, %)	
Progressive Disease	26 (37,7)
Adverse Event	6 (8,7)
Withdrawal of Consent	3 (4,3)
Death	2 (2,9)
Study Status (n, %)	
Discontinued	25 (36,2)
Continuing	44 (63,8)
Reason Study Discontinued (n, %)	
Death	20 (29,0)
Withdrawal of Consent	5 (7,2)
Time on Study (TOS) (months) [2]	
n	69
Mean	20.89
Standard Deviation	9.002
Median	19.32
Minimum	1.4
Maximum	41.9
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator. [1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose. [2] Time on Study (TOS) (months) = (study exit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who exited the study on or before the data cutoff date; TOS (months) = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were still in the treatment phase as of the data cutoff date; TOS (months) = (last visit date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who were in the long-term follow-up as of the data cutoff date.	

Tabelle 4-130 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Table 14.1.7.2 Study Drug Dosage Modifications Efficacy Analysis Set	
Status	Selpercatinib NSCLC 1L (N=69)
Any Dose Reduction	32 (46,4)
Adverse Event	32 (46,4)
Other Reasons	1 (1,4)
Any Dose Interruption	54 (78,3)
Adverse Event	44 (63,8)
Other Reasons	26 (37,7)
Any Dose Increase	13 (18,8)
Intra-Patient Dose Escalation	3 (4,3)
Dose Re-Escalation	9 (13,0)
Other Reasons	5 (7,2)
The dose to which the initial dose was reduced to	
40 mg/dose	5 (7,2)
60 mg/dose	8 (11,6)
80 mg/dose	5 (7,2)
120 mg/dose	13 (18,8)
160 mg/dose	1 (1,4)
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.	

Anhang 4-H: Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-131 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib	
	NSCLC 1L (N = 69)	NSCLC 1L (N' = 53)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	17,91	28,52
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. Wenn die Behandlung beendet ist, wird die letzte Auswertung für den Parameter 'Globaler Gesundheitsstatus' des EORTC QLQ-C30 als Beobachtung gezählt. Wenn die Behandlung noch nicht beendet ist, wird die Beobachtungsdauer zensiert und mit der Behandlungsdauer gleichgesetzt.		

Anhang 4-I: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Anhang 4-I1: Zusammenfassende Statistik zur Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-132 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	40,0 (26,98)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	22,2-55,6
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	25,3 (21,04)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-16,7 (29,40)
Median (min; max)	-11,1 (-88,9; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	25 (55,6)
Stabiler Status	14 (31,1)
Verschlechterung	6 (13,3)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	22,2 (22,60)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-16,8 (26,55)
Median (min; max)	-22,2 (-100,0; 55,6)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	28 (62,2)
Stabiler Status	11 (24,4)
Verschlechterung	6 (13,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	27,4 (23,43)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	-12,9 (30,76)
Median (min; max)	-11,1 (-100,0; 55,6)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	24 (55,8)
Stabiler Status	11 (25,6)
Verschlechterung	8 (18,6)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	27,6 (22,65)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	-11,4 (28,60)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	19 (46,3)
Stabiler Status	13 (31,7)
Verschlechterung	9 (22,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	26,0 (25,08)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-12,0 (24,29)
Median (min; max)	-11,1 (-88,9; 22,2)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	20 (52,6)
Stabiler Status	10 (26,3)
Verschlechterung	8 (21,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	27,1 (31,04)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	-13,2 (29,79)
Median (min; max)	-5,6 (-88,9; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (50,0)
Stabiler Status	9 (28,1)
Verschlechterung	7 (21,9)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	24,3 (22,86)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	-9,1 (23,48)
Median (min; max)	-11,1 (-77,8; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-11,1

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (51,9)
Stabiler Status	6 (22,2)
Verschlechterung	7 (25,9)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	29,5 (29,13)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	-8,7 (27,21)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (43,5)
Stabiler Status	5 (21,7)
Verschlechterung	8 (34,8)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	14,2 (12,53)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-14,8 (24,99)
Median (min; max)	-5,6 (-88,9; 11,1)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (50,0)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	14,4 (12,89)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-22,2

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-13,7 (29,80)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	6 (35,3)
Verschlechterung	3 (17,6)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	16,2 (14,07)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-17,9 (26,27)
Median (min; max)	-11,1 (-77,8; 11,1)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (61,5)
Stabiler Status	3 (23,1)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	18,1 (14,47)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	11,1-27,8
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-23,6 (32,77)
Median (min; max)	-11,1 (-88,9; 0,0)
Q1-Q3	-38,9-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	33,3 (19,25)
Median (min; max)	44,4 (11,1; 44,4)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-14,8 (35,72)
Median (min; max)	0,0 (-55,6; 11,1)
Q1-Q3	-55,6-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-11,1 (-)
Median (min; max)	-11,1 (-11,1; -11,1)
Q1-Q3	-11,1--11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	37,6 (29,59)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-10,3 (40,18)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 33,3)
Q1-Q3	-55,6-22,2

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	3 (23,1)
Verschlechterung	5 (38,5)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-133 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	30,5 (29,00)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	16,7 (24,85)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	-15,2 (31,00)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	21 (45,7)
Stabiler Status	20 (43,5)
Verschlechterung	5 (10,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	14,1 (22,18)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-18,1 (32,92)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	21 (46,7)
Stabiler Status	20 (44,4)
Verschlechterung	4 (8,9)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	14,0 (15,82)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	-17,8 (28,73)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	21 (48,8)
Stabiler Status	16 (37,2)
Verschlechterung	6 (14,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	16,7 (19,00)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	-11,0 (27,03)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (39,0)
Stabiler Status	18 (43,9)
Verschlechterung	7 (17,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	14,5 (23,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-15,4 (28,31)
Median (min; max)	-8,3 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	19 (50,0)
Stabiler Status	13 (34,2)
Verschlechterung	6 (15,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	12,5 (17,45)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	-20,3 (27,02)
Median (min; max)	-16,7 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	19 (59,4)
Stabiler Status	11 (34,4)
Verschlechterung	2 (6,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	12,3 (16,40)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	-7,4 (18,68)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (48,1)
Stabiler Status	9 (33,3)
Verschlechterung	5 (18,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	15,9 (25,86)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Mittelwert (STD)	-6,5 (23,43)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (43,5)
Stabiler Status	8 (34,8)
Verschlechterung	5 (21,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	5,6 (9,90)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-15,7 (23,20)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	11 (61,1)
Stabiler Status	5 (27,8)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	7,8 (13,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-11,8 (24,84)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (52,9)
Stabiler Status	5 (29,4)
Verschlechterung	3 (17,6)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	7,7 (12,94)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-16,7 (27,22)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (53,8)
Stabiler Status	4 (30,8)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	10,4 (15,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-20,8 (34,21)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-50,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	2 (25,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	38,9 (41,94)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (50,92)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-66,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (-)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	26,9 (24,09)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-15,4 (42,74)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (46,2)
Stabiler Status	5 (38,5)
Verschlechterung	2 (15,4)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-134 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	9,4 (18,64)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	6,5 (21,22)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	-3,3 (24,50)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (23,9)
Stabiler Status	31 (67,4)
Verschlechterung	4 (8,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	5,2 (15,42)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-3,3 (23,73)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (22,2)
Stabiler Status	31 (68,9)
Verschlechterung	4 (8,9)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	2,3 (7,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	-5,0 (13,87)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (23,3)
Stabiler Status	31 (72,1)
Verschlechterung	2 (4,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	2,8 (9,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	-6,5 (21,04)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (24,4)
Stabiler Status	28 (68,3)
Verschlechterung	3 (7,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	3,1 (7,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-4,4 (18,04)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (21,1)
Stabiler Status	25 (65,8)
Verschlechterung	5 (13,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	7,3 (16,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	1,0 (21,56)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (21,9)
Stabiler Status	19 (59,4)
Verschlechterung	6 (18,8)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	5,6 (12,23)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	1,2 (18,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (11,1)
Stabiler Status	18 (66,7)
Verschlechterung	6 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	7,2 (18,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	1,4 (21,27)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (13,0)
Stabiler Status	16 (69,6)
Verschlechterung	4 (17,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	4,6 (7,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-2,8 (18,30)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (16,7)
Stabiler Status	12 (66,7)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	4,9 (12,86)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-2,0 (21,96)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (17,6)
Stabiler Status	12 (70,6)
Verschlechterung	2 (11,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	5,1 (14,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-3,8 (26,49)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-8,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-25,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (9,62)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-16,7 (-)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	3,8 (9,99)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-135 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	29,6 (31,12)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	11,1 (15,89)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-19,3 (27,97)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	20 (44,4)
Stabiler Status	23 (51,1)
Verschlechterung	2 (4,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	11,9 (21,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-17,0 (34,54)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (37,8)
Stabiler Status	24 (53,3)
Verschlechterung	4 (8,9)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	10,9 (17,40)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	-20,2 (30,11)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	19 (44,2)
Stabiler Status	22 (51,2)
Verschlechterung	2 (4,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	8,9 (16,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	-22,8 (35,31)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	19 (46,3)
Stabiler Status	19 (46,3)
Verschlechterung	3 (7,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	7,0 (15,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-21,1 (34,15)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (44,7)
Stabiler Status	18 (47,4)
Verschlechterung	3 (7,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	14,6 (23,85)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	-15,6 (36,89)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (37,5)
Stabiler Status	15 (46,9)
Verschlechterung	5 (15,6)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	9,9 (20,29)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	-16,0 (31,17)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (37,0)
Stabiler Status	15 (55,6)
Verschlechterung	2 (7,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	13,0 (26,09)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Mittelwert (STD)	-17,4 (34,63)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (43,5)
Stabiler Status	10 (43,5)
Verschlechterung	3 (13,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	7,4 (14,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-14,8 (32,78)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	3,9 (11,07)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-19,6 (31,31)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	11 (64,7)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	2,6 (9,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-20,5 (32,03)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	12,5 (17,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-16,7 (30,86)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-33,3 (57,74)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-100,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	23,1 (25,04)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-12,8 (42,03)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (46,2)
Stabiler Status	4 (30,8)
Verschlechterung	3 (23,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-136 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	32,7 (29,59)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	20,3 (24,82)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	-12,3 (32,48)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (37,0)
Stabiler Status	25 (54,3)
Verschlechterung	4 (8,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	20,0 (23,99)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-10,4 (36,11)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (35,6)
Stabiler Status	20 (44,4)
Verschlechterung	9 (20,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	21,7 (22,87)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	-12,4 (34,90)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (41,9)
Stabiler Status	19 (44,2)
Verschlechterung	6 (14,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	19,5 (24,69)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	-13,8 (32,47)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (39,0)
Stabiler Status	21 (51,2)
Verschlechterung	4 (9,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	21,9 (28,24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-11,4 (29,28)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (34,2)
Stabiler Status	22 (57,9)
Verschlechterung	3 (7,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	16,7 (25,40)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	-17,7 (40,59)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (43,8)
Stabiler Status	16 (50,0)
Verschlechterung	2 (6,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	14,8 (16,88)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	-13,6 (28,13)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (44,4)
Stabiler Status	12 (44,4)
Verschlechterung	3 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	21,7 (23,80)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	-10,1 (32,47)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (39,1)
Stabiler Status	11 (47,8)
Verschlechterung	3 (13,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	9,3 (15,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-24,1 (31,94)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (55,6)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	1 (5,6)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	11,8 (20,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-19,6 (33,46)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (52,9)
Stabiler Status	6 (35,3)
Verschlechterung	2 (11,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (16,88)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-12,8 (37,36)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	7 (53,8)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	20,8 (17,25)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-25,0 (42,72)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	55,6 (19,25)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (38,49)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (-)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (32,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-15,4 (29,24)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-137 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	20,8 (27,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	6,5 (18,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	-15,9 (32,76)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	19 (41,3)
Stabiler Status	23 (50,0)
Verschlechterung	4 (8,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	4,4 (13,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	-15,6 (27,15)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (37,8)
Stabiler Status	26 (57,8)
Verschlechterung	2 (4,4)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	10,9 (22,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	-9,3 (32,79)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	14 (32,6)
Stabiler Status	24 (55,8)
Verschlechterung	5 (11,6)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	12,2 (22,06)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	-8,9 (35,76)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	11 (26,8)
Stabiler Status	25 (61,0)
Verschlechterung	5 (12,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	8,8 (16,77)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-11,4 (28,24)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (28,9)
Stabiler Status	24 (63,2)
Verschlechterung	3 (7,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	15,6 (30,51)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	-7,3 (37,61)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (31,3)
Stabiler Status	16 (50,0)
Verschlechterung	6 (18,8)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	11,1 (20,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	-4,9 (25,66)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (25,9)
Stabiler Status	17 (63,0)
Verschlechterung	3 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	15,9 (26,34)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Mittelwert (STD)	0,0 (24,62)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (17,4)
Stabiler Status	14 (60,9)
Verschlechterung	5 (21,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	5,6 (12,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-5,6 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	12 (66,7)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	5,9 (13,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-3,9 (23,22)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (17,6)
Stabiler Status	12 (70,6)
Verschlechterung	2 (11,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	5,1 (12,52)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-12,8 (28,99)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-12,5 (24,80)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	12,8 (21,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-10,3 (39,40)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	1 (7,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-138 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	13,2 (19,98)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	19,6 (25,89)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	5,1 (30,60)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (17,4)
Stabiler Status	24 (52,2)
Verschlechterung	14 (30,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	16,3 (26,23)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	3,0 (29,15)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (17,8)
Stabiler Status	25 (55,6)
Verschlechterung	12 (26,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	17,8 (25,56)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	3,9 (24,35)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (14,0)
Stabiler Status	26 (60,5)
Verschlechterung	11 (25,6)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	15,4 (24,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	4,1 (23,80)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (12,2)
Stabiler Status	28 (68,3)
Verschlechterung	8 (19,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	11,4 (19,42)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	-1,8 (20,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (18,4)
Stabiler Status	27 (71,1)
Verschlechterung	4 (10,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	13,5 (20,49)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	-1,0 (24,66)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (18,8)
Stabiler Status	21 (65,6)
Verschlechterung	5 (15,6)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	26
Mittelwert (STD)	10,3 (15,69)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	26
Mittelwert (STD)	-1,3 (17,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (15,4)
Stabiler Status	19 (73,1)
Verschlechterung	3 (11,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	11,6 (19,09)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	-4,3 (23,15)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (17,4)
Stabiler Status	18 (78,3)
Verschlechterung	1 (4,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	5,6 (12,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-5,6 (17,15)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	13 (72,2)
Verschlechterung	1 (5,6)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	7,8 (18,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	0,0 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (11,8)
Stabiler Status	13 (76,5)
Verschlechterung	2 (11,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	12,8 (21,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (7,7)
Stabiler Status	11 (84,6)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (19,25)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (-)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	7,7 (14,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-7,7 (24,17)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	2 (15,4)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-139 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	52
Mittelwert (STD)	5,1 (12,14)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	5,9 (14,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	2,2 (17,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (8,9)
Stabiler Status	35 (77,8)
Verschlechterung	6 (13,3)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	9,3 (15,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	3,9 (16,60)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (7,0)
Stabiler Status	32 (74,4)
Verschlechterung	8 (18,6)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	10,3 (17,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	4,8 (22,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (14,3)
Stabiler Status	25 (59,5)
Verschlechterung	11 (26,2)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	13,3 (22,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	8,3 (25,88)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (10,0)
Stabiler Status	25 (62,5)
Verschlechterung	11 (27,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	14,8 (21,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	9,3 (27,15)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (13,9)
Stabiler Status	19 (52,8)
Verschlechterung	12 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	10,8 (18,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	4,3 (22,35)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (12,9)
Stabiler Status	20 (64,5)
Verschlechterung	7 (22,6)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	13,6 (23,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	8,6 (28,63)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (14,8)
Stabiler Status	15 (55,6)
Verschlechterung	8 (29,6)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	15,9 (22,18)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Mittelwert (STD)	10,1 (29,19)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (17,4)
Stabiler Status	10 (43,5)
Verschlechterung	9 (39,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	9,3 (15,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	3,7 (19,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (11,1)
Stabiler Status	12 (66,7)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	15,7 (23,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	9,8 (28,30)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (11,8)
Stabiler Status	10 (58,8)
Verschlechterung	5 (29,4)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	5,1 (12,52)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-2,6 (21,35)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (25,20)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	5,6 (12,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	0,0 (20,10)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	2 (16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Anhang 4-I2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Fatigue		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		40 (75,5)
Zensierte Patienten, n (%)		13 (24,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		2,27 [1,87; 3,71]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		29 (54,7)
Zensierte Patienten, n (%)		24 (45,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		11,53 [7,46; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Schmerzen		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		33 (62,3)
Zensierte Patienten, n (%)		20 (37,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		3,75 [1,87; 9,13]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		25 (47,2)
Zensierte Patienten, n (%)		28 (52,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		14,06 [8,31; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Übelkeit und Erbrechen		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)		38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		22 (41,5)
Zensierte Patienten, n (%)		31 (58,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		19,35 [13,83; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Dyspnoe		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		27 (50,9)
Zensierte Patienten, n (%)		26 (49,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		5,52 [2,14; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)		38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [19,45; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Schlaflosigkeit		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		29 (54,7)
Zensierte Patienten, n (%)		24 (45,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		7,46 [3,65; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		19 (35,8)
Zensierte Patienten, n (%)		34 (64,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [16,49; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Appetitverlust		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		21 (39,6)
Zensierte Patienten, n (%)		32 (60,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [2,14; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		19 (35,8)
Zensierte Patienten, n (%)		34 (64,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		22,34 [16,07; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Verstopfung		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)		38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		31 (58,5)
Zensierte Patienten, n (%)		22 (41,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		7,66 [3,71; 22,11]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)		
Diarrhö		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		8 (15,1)
Zensierte Patienten, n (%)		45 (84,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		26 (49,1)
Zensierte Patienten, n (%)		27 (50,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		11,04 [5,59; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Anhang 4-I3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C3 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

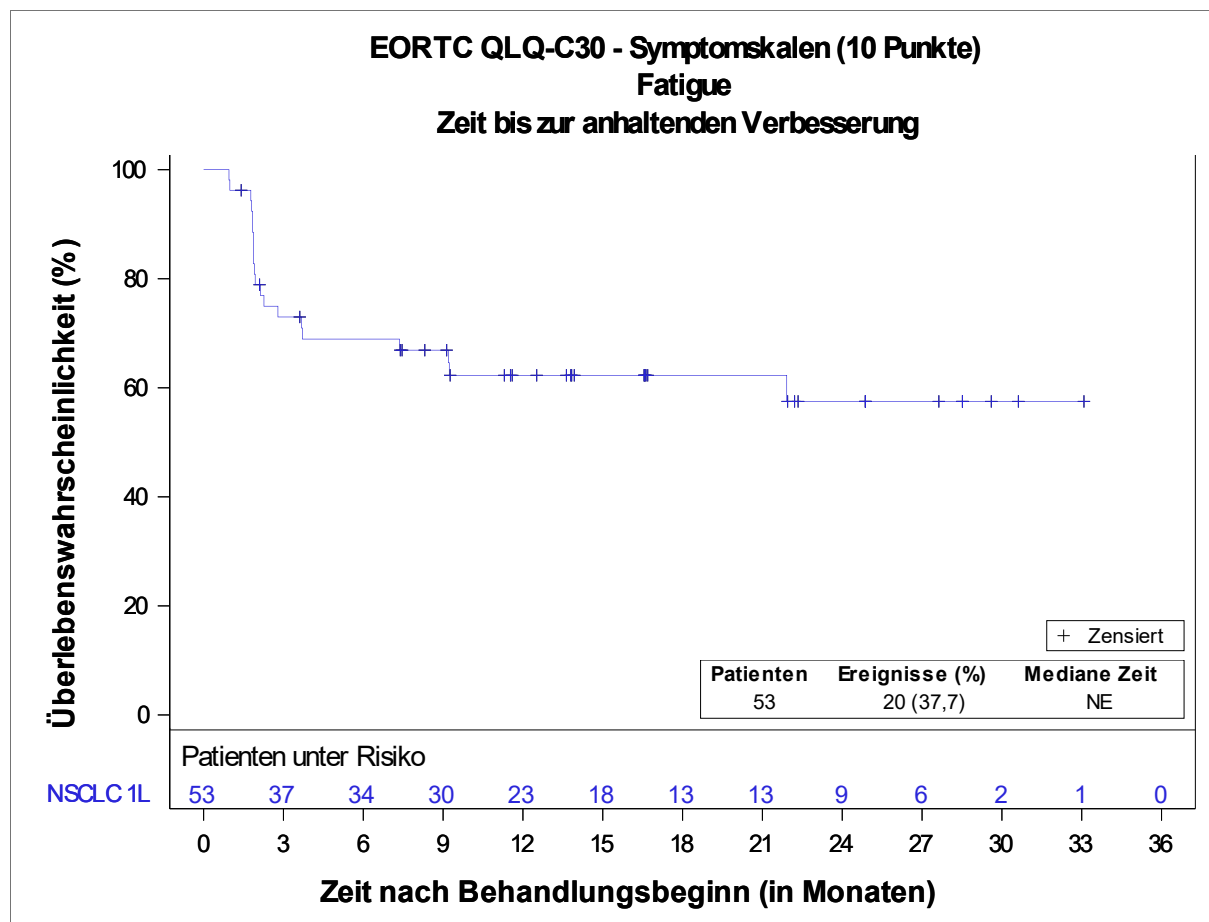


Abbildung 4-43 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L* 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

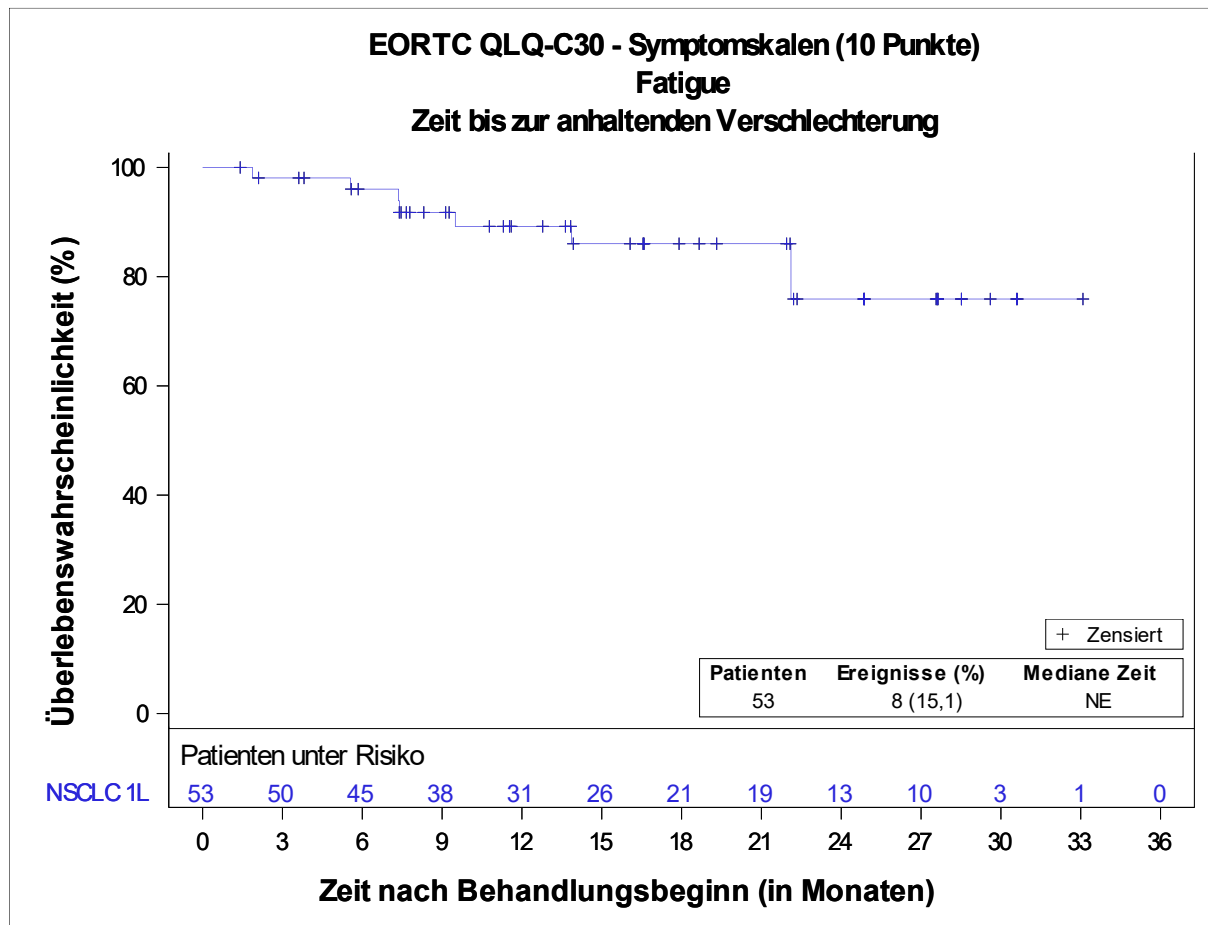


Abbildung 4-44 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

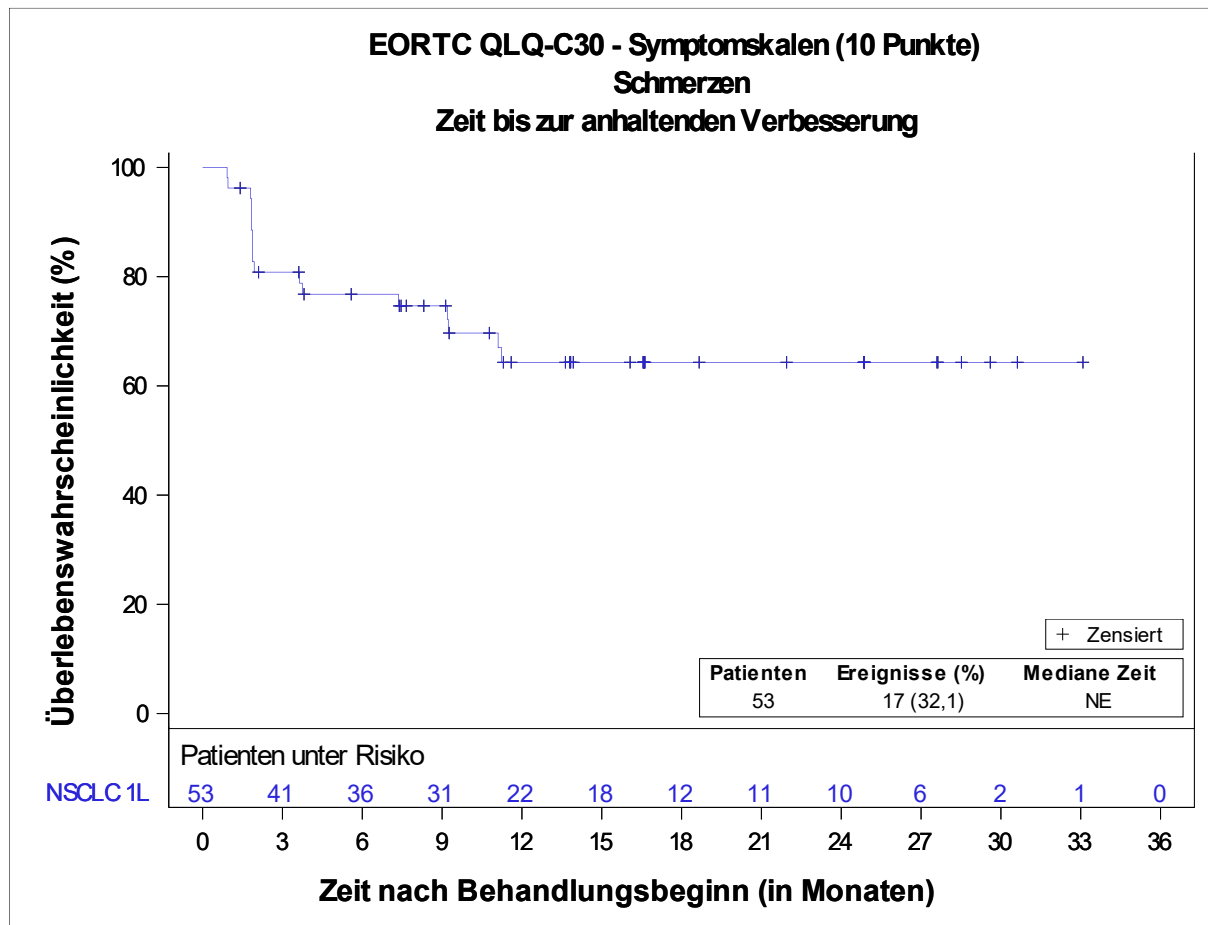


Abbildung 4-45 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

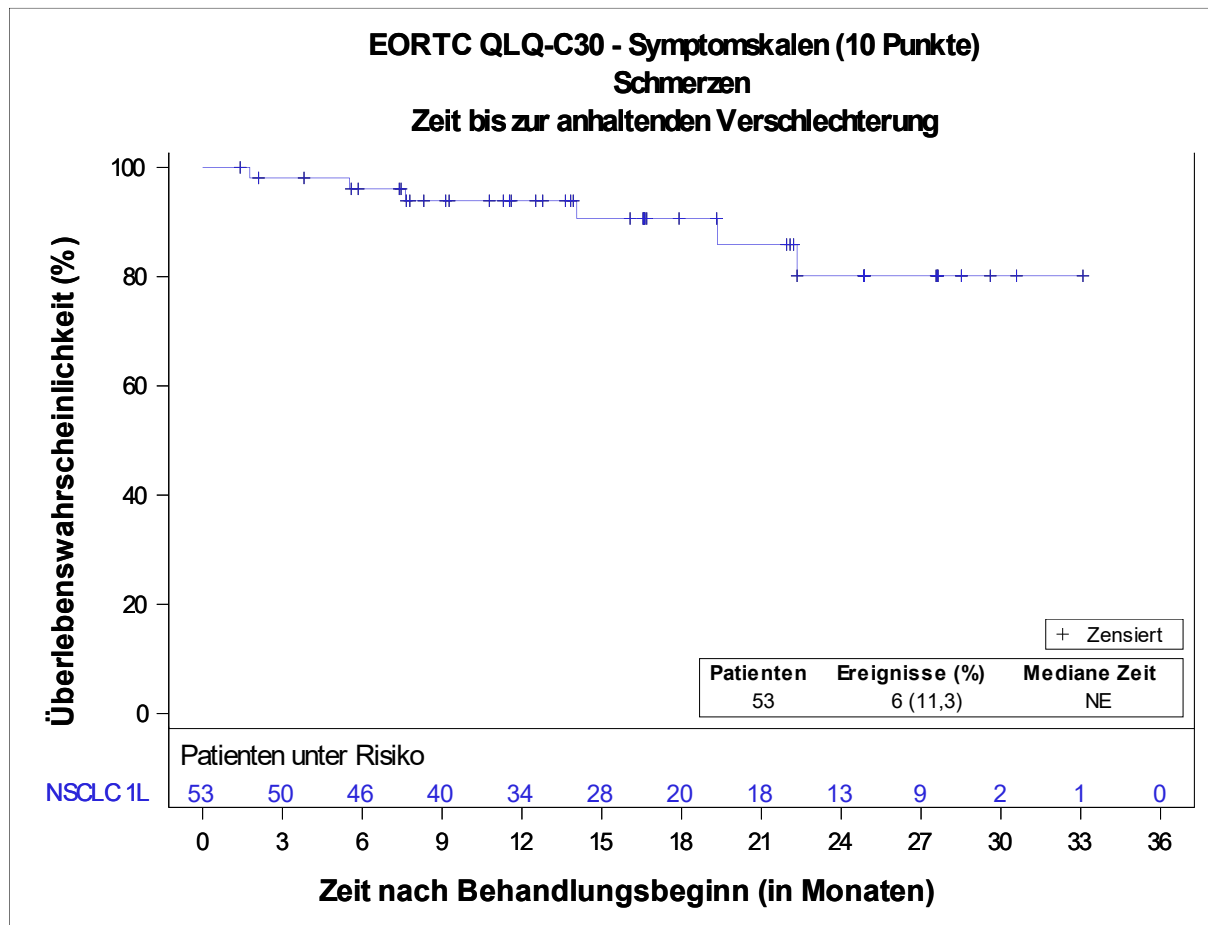


Abbildung 4-46 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

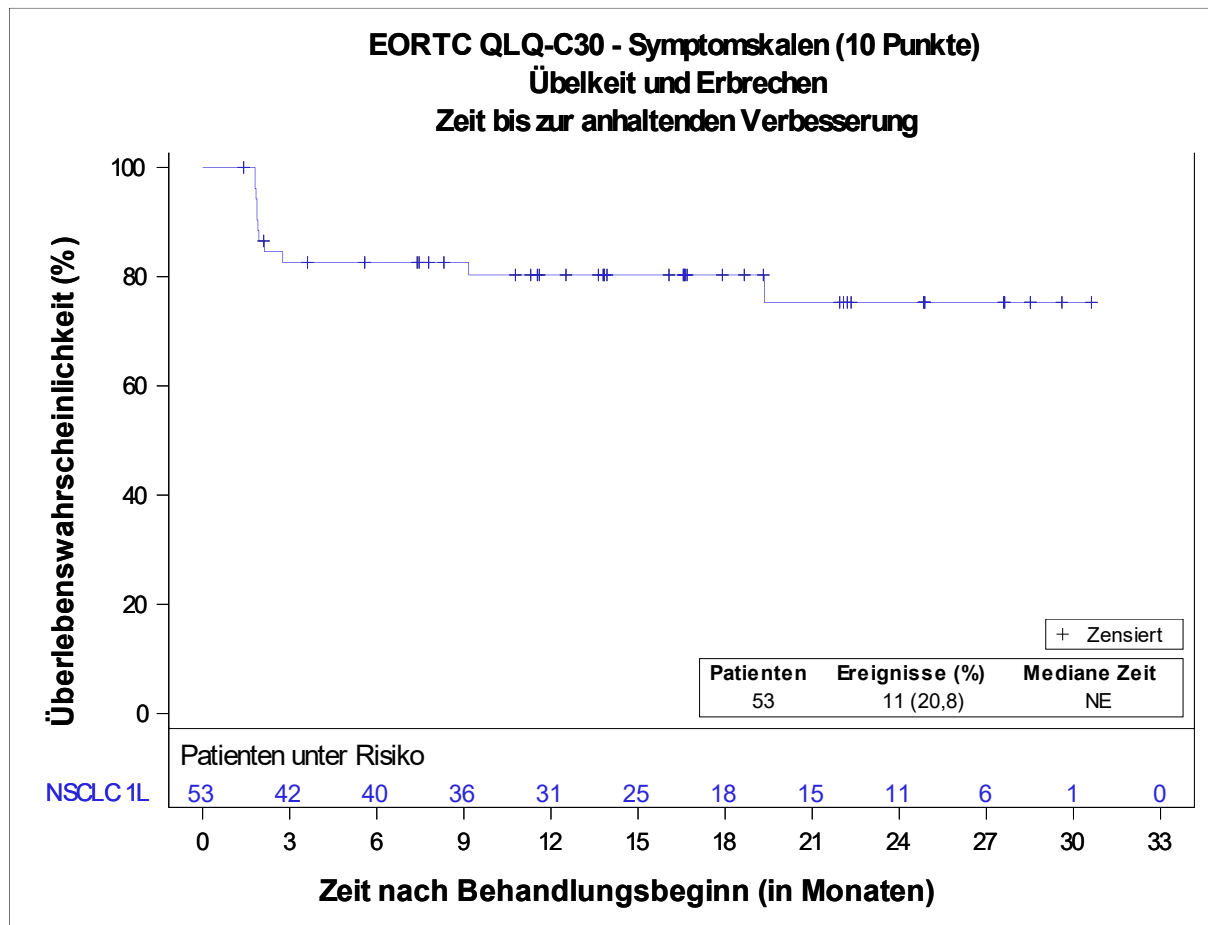


Abbildung 4-47 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

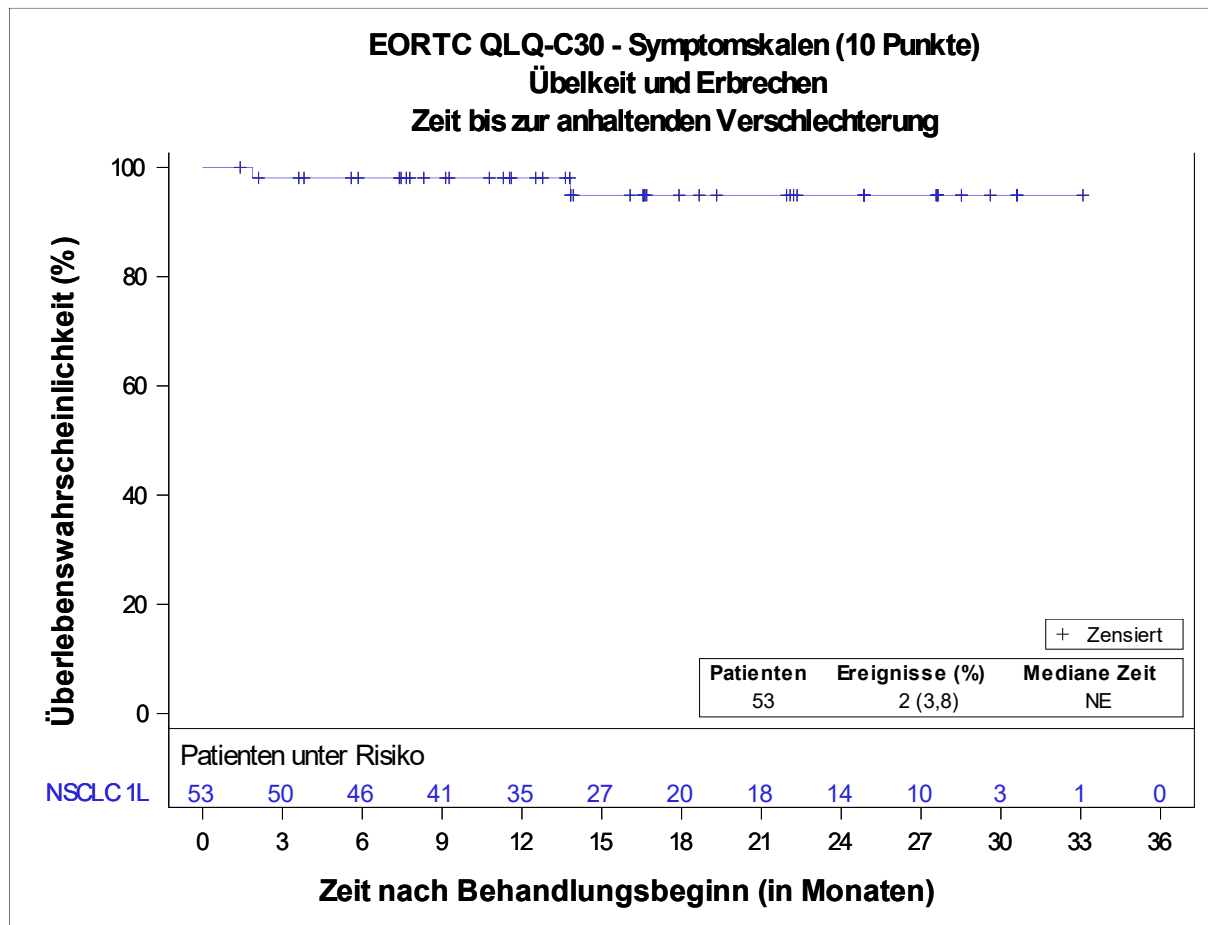


Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

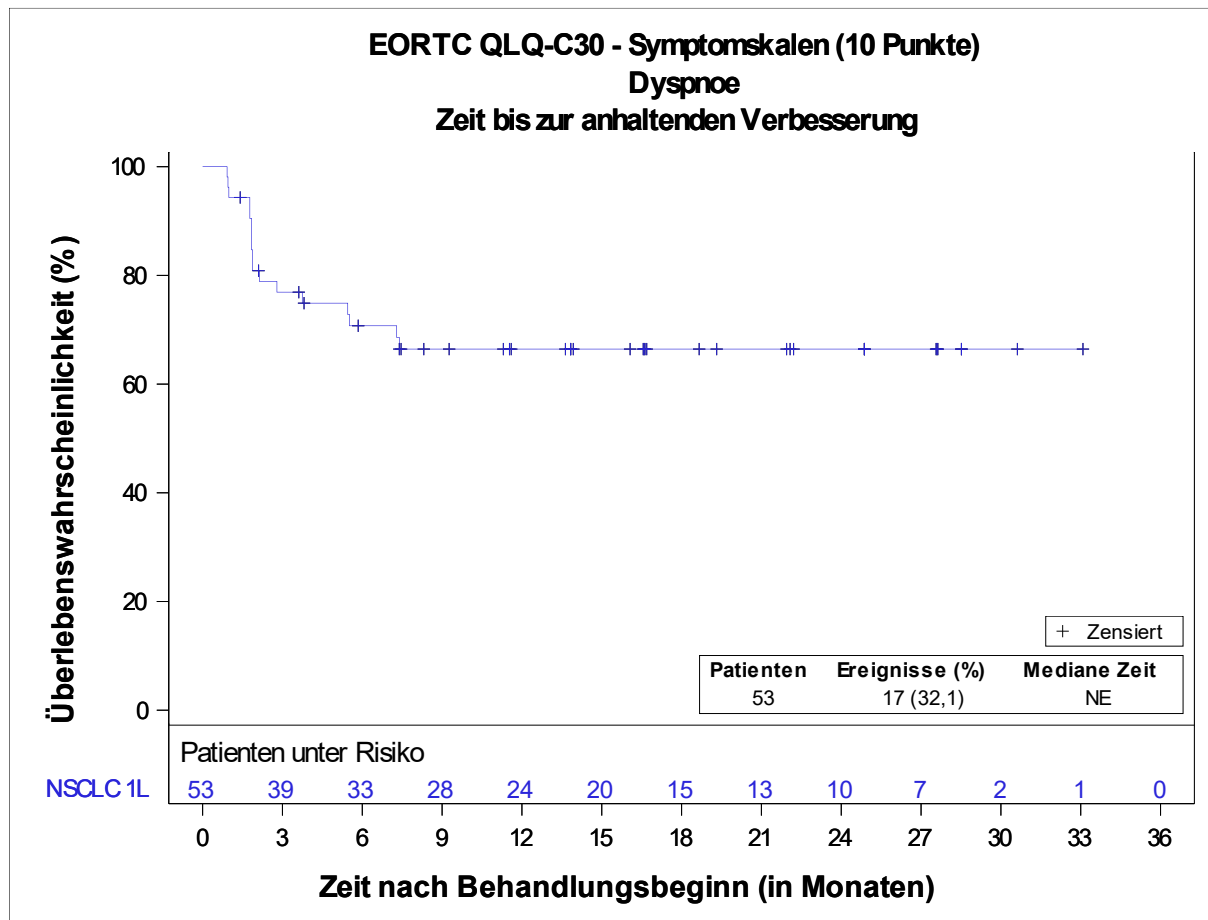


Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

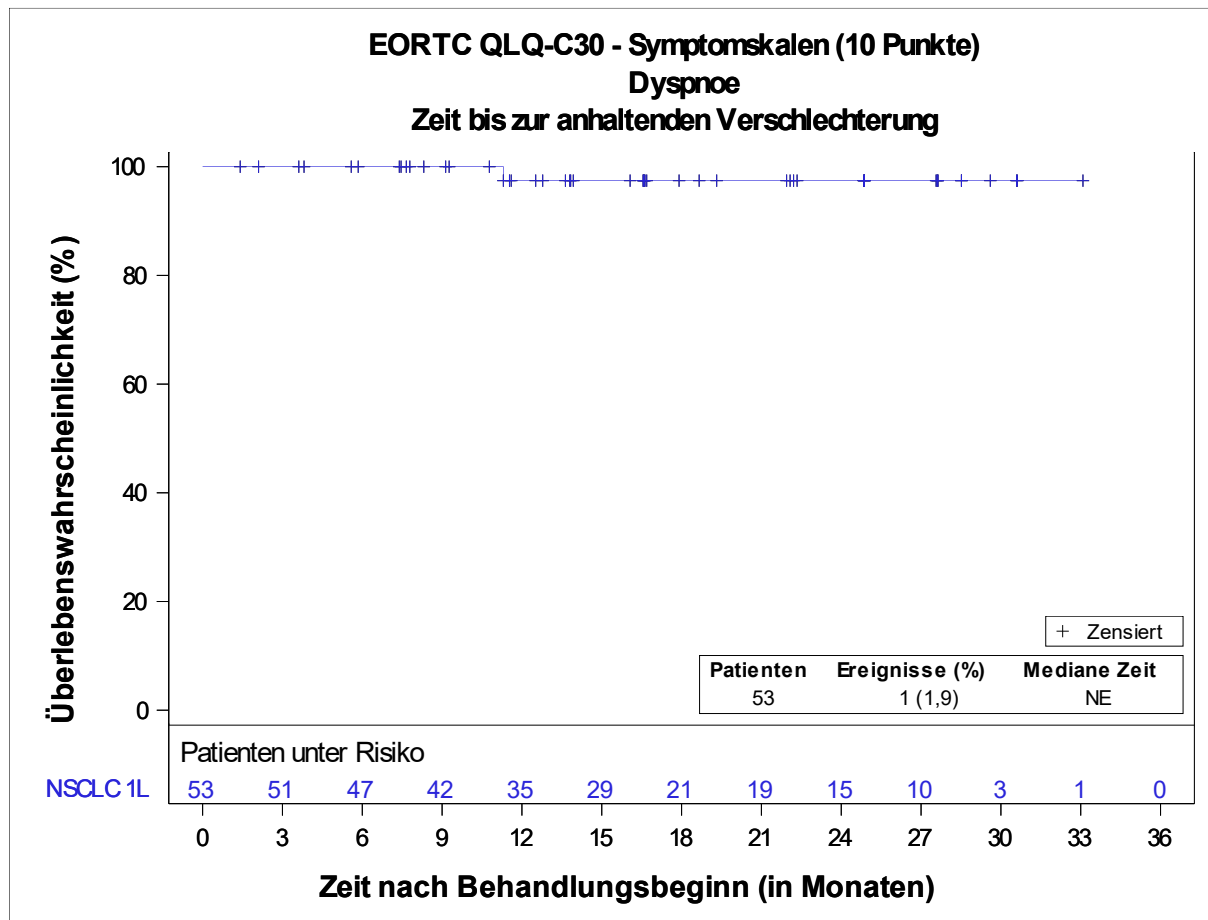


Abbildung 4-50 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

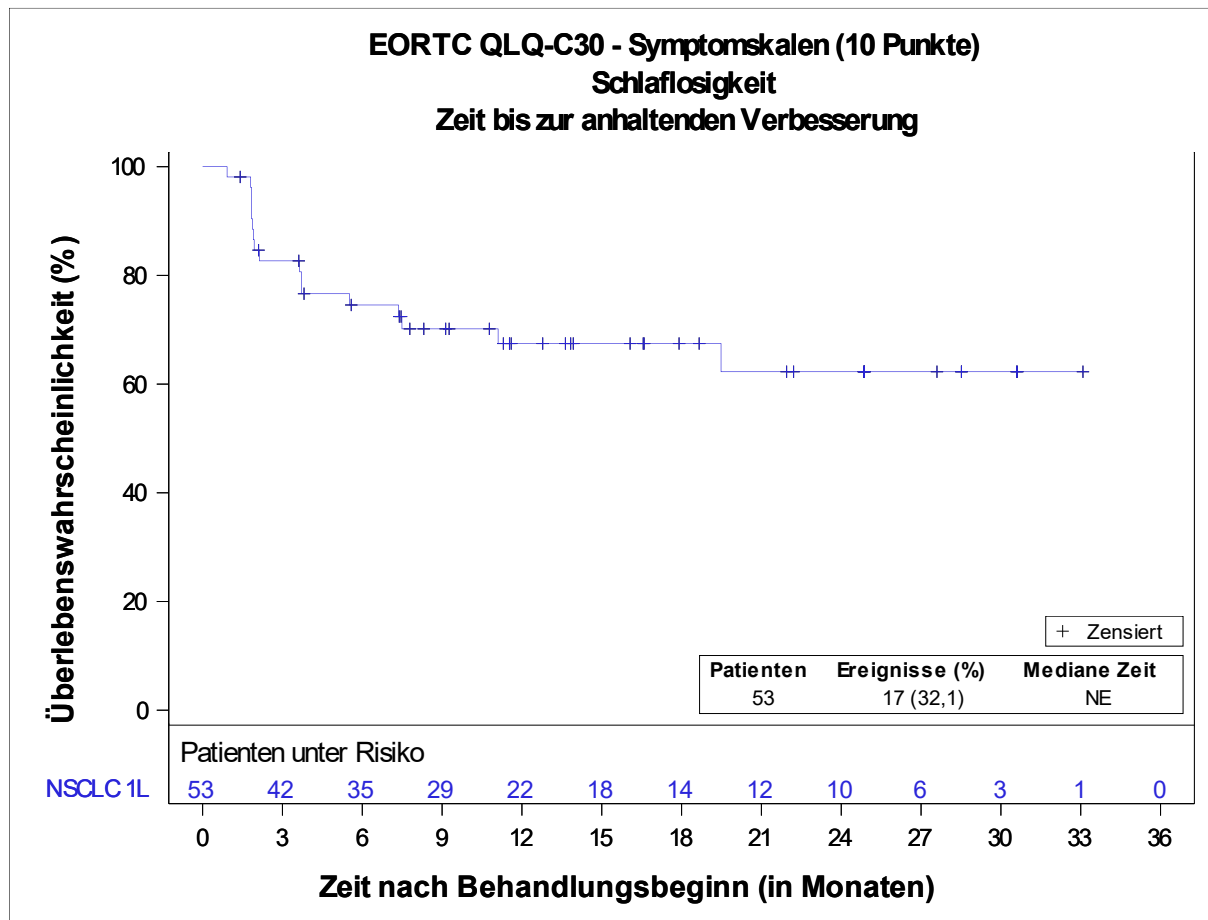


Abbildung 4-51 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

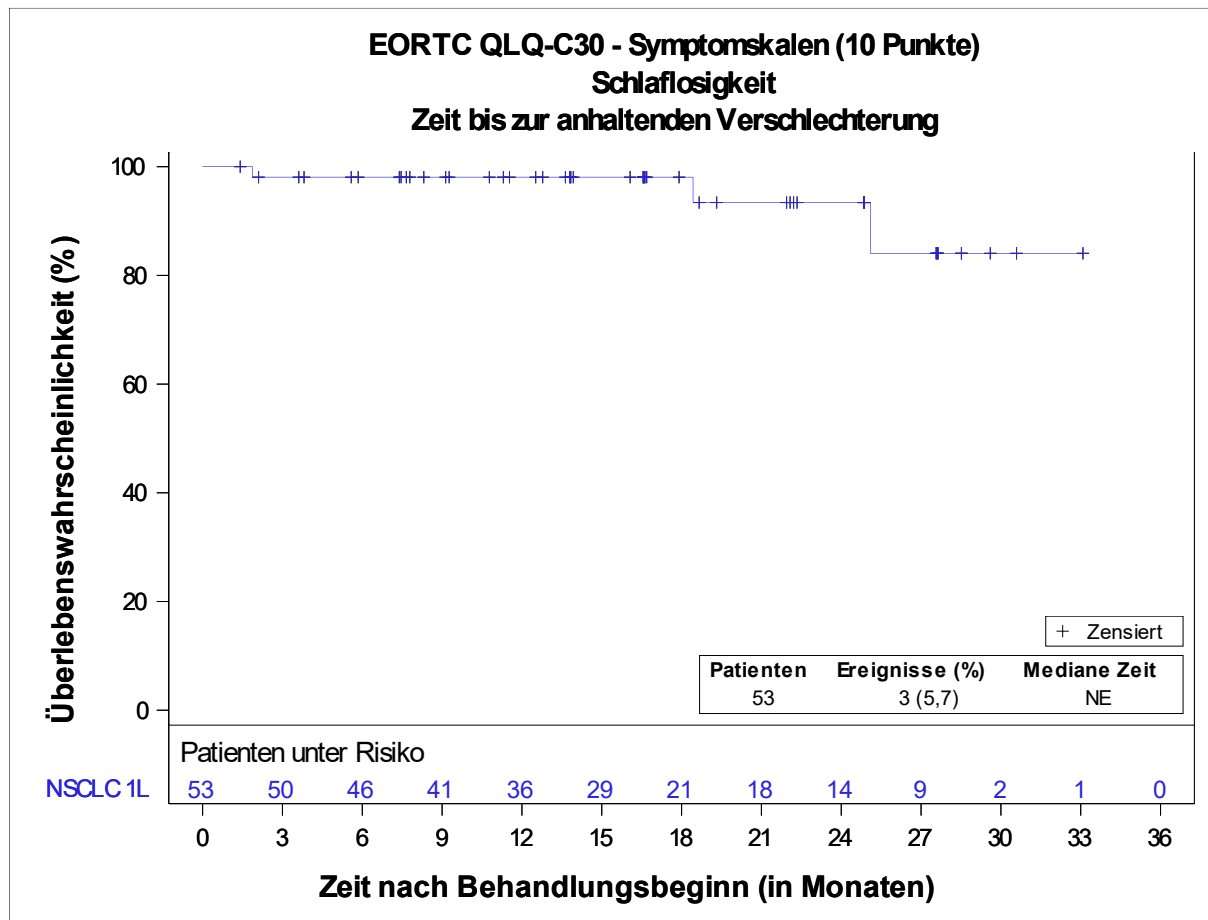


Abbildung 4-52 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

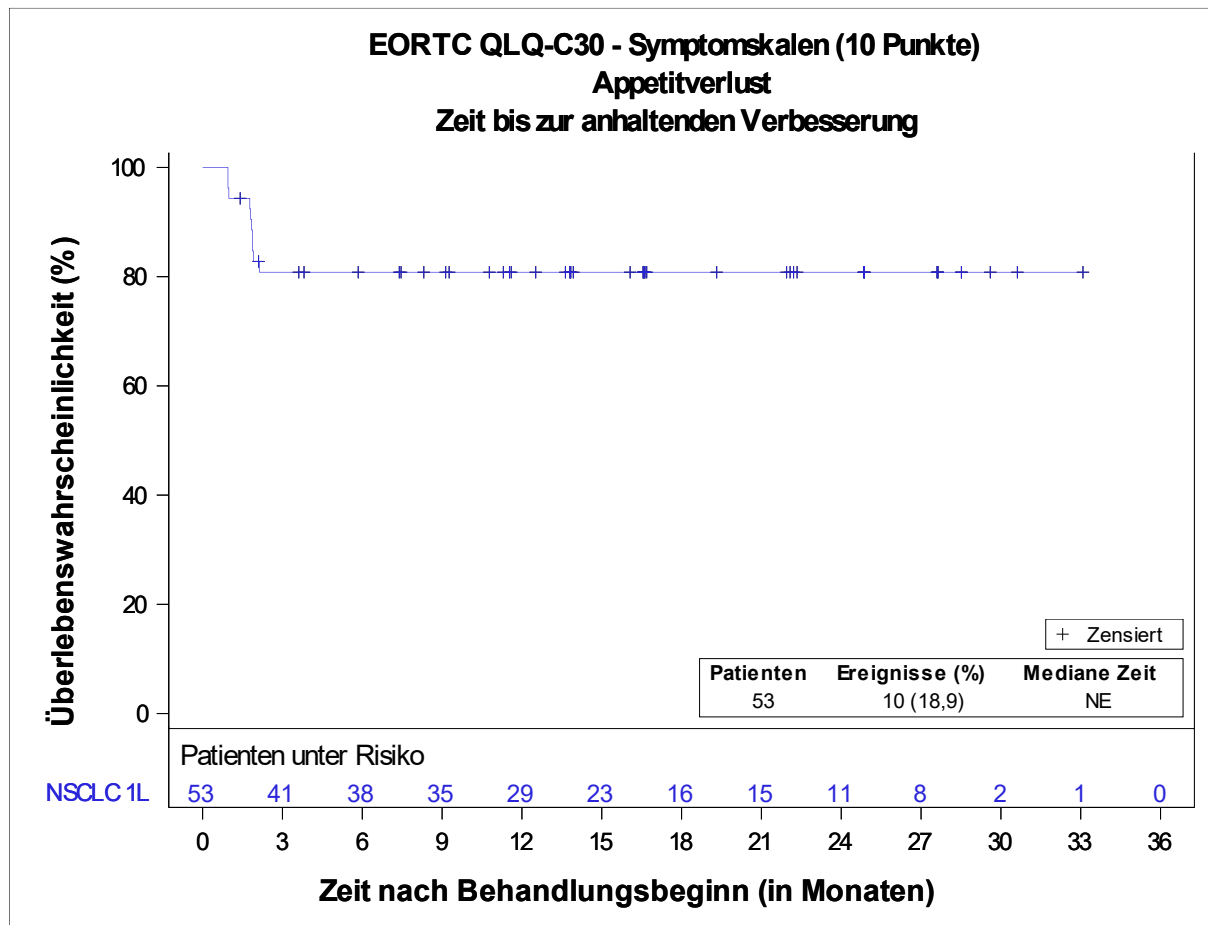


Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

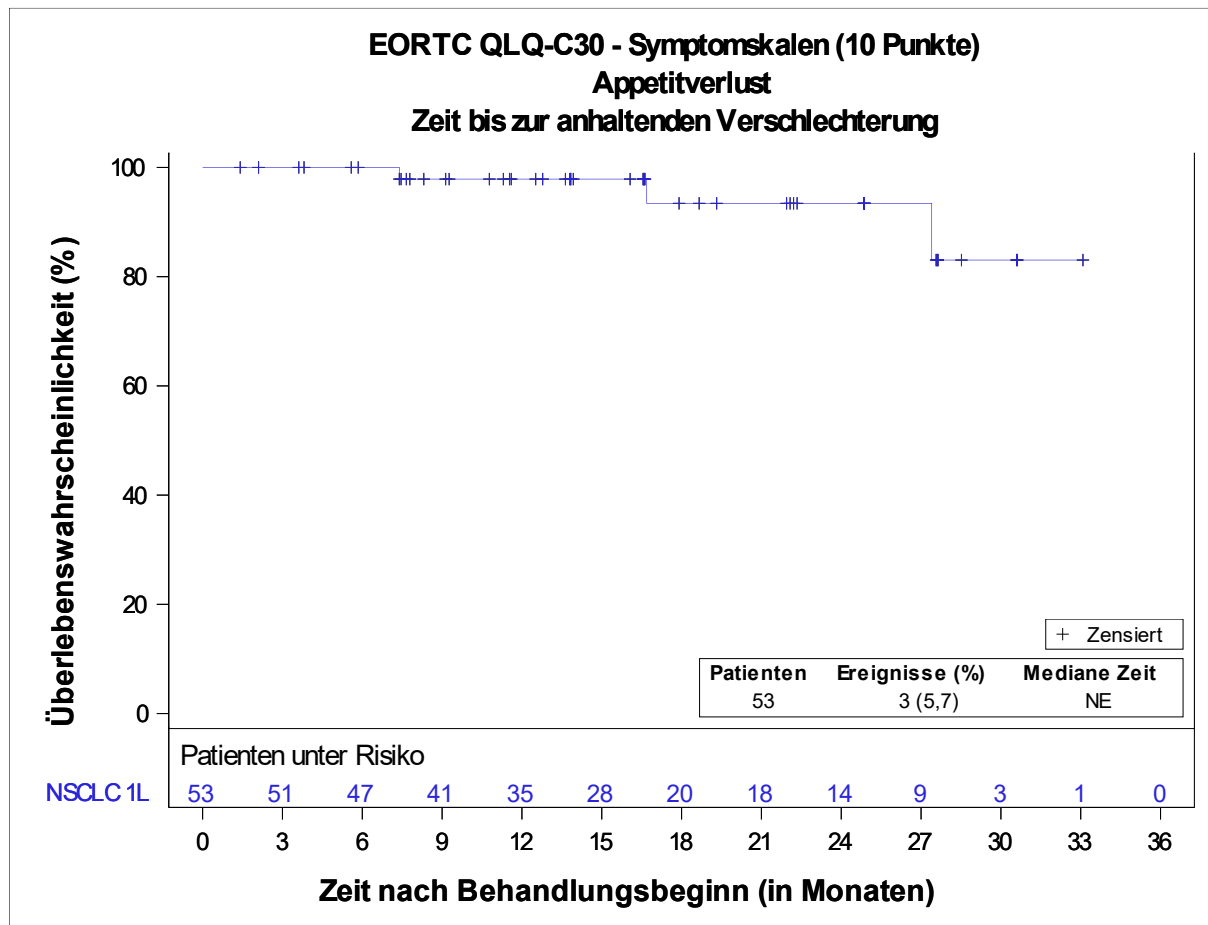


Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

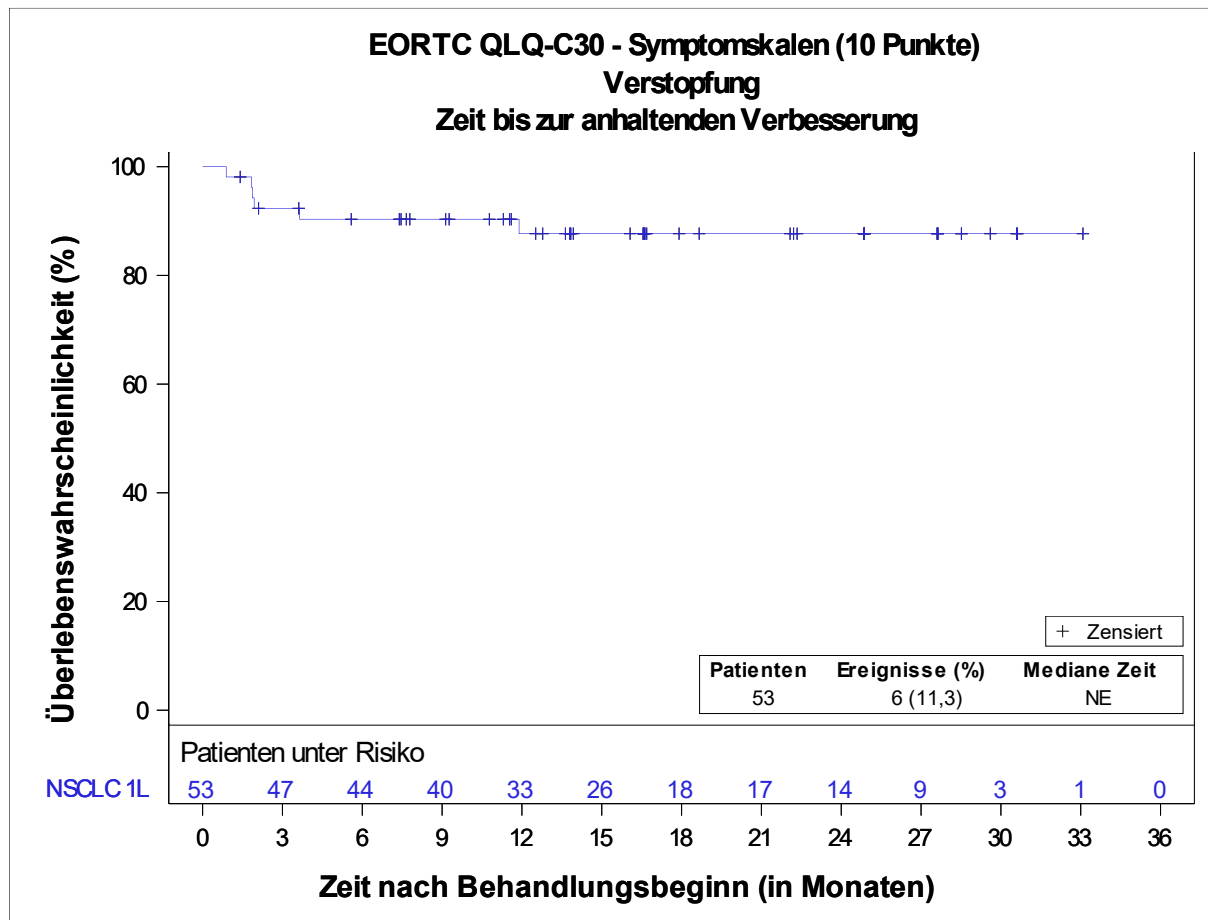


Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L* 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

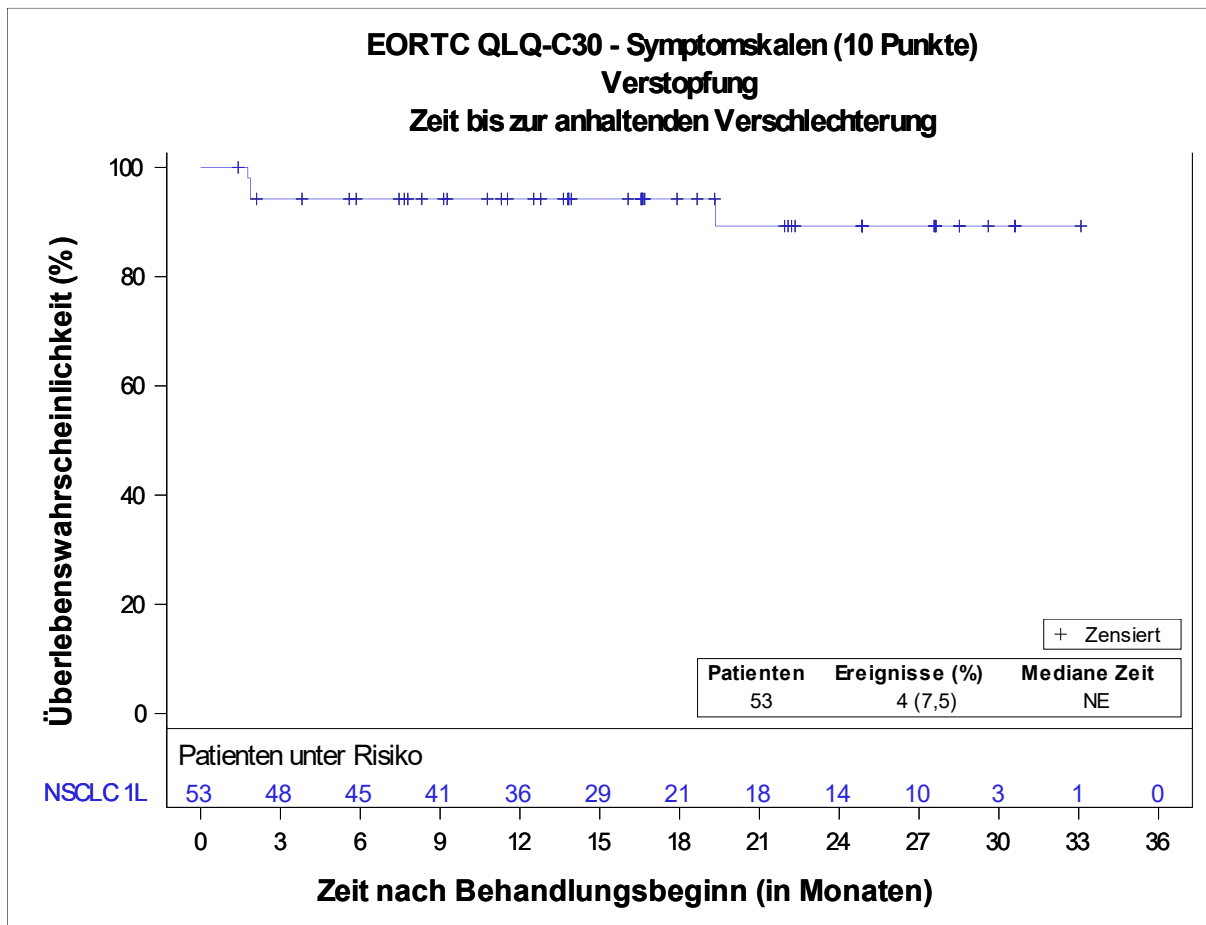


Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

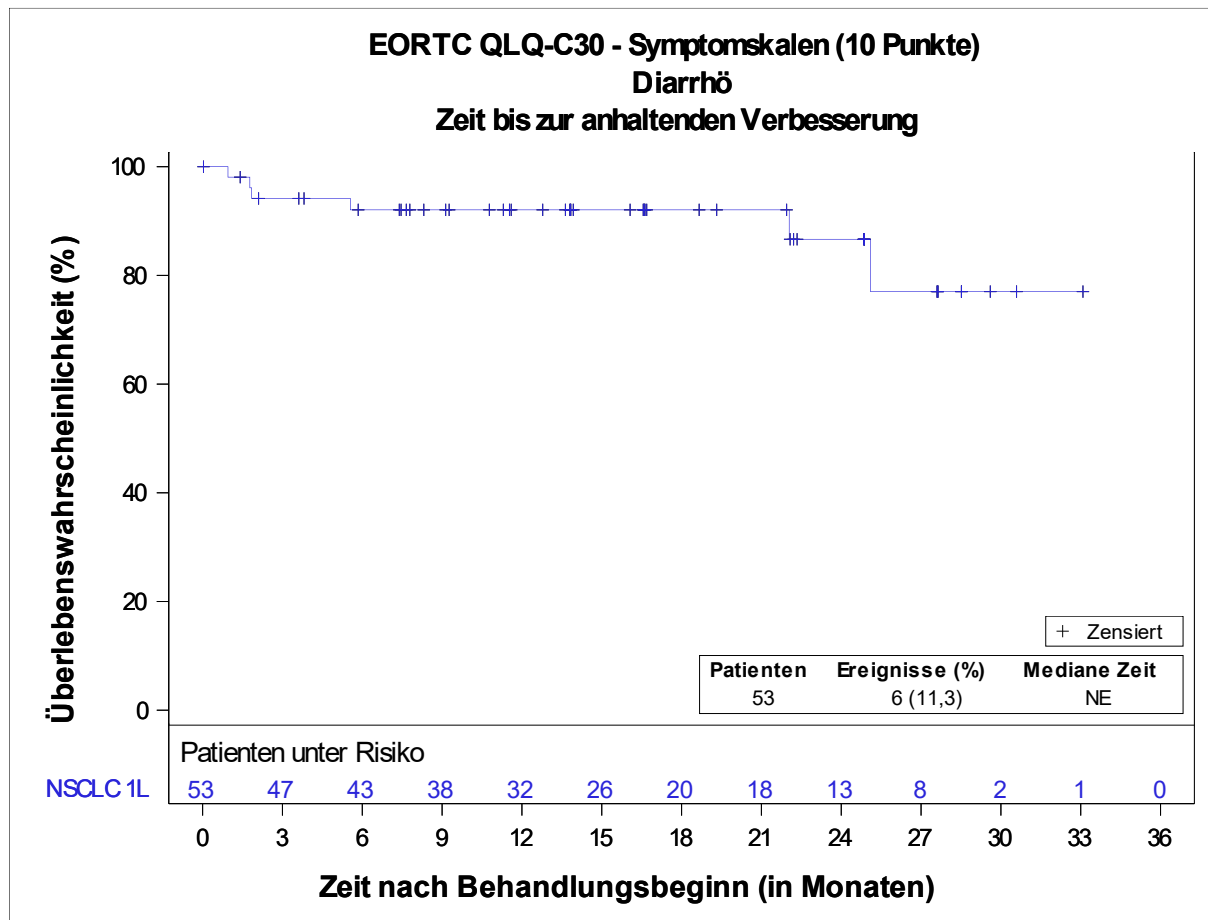


Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

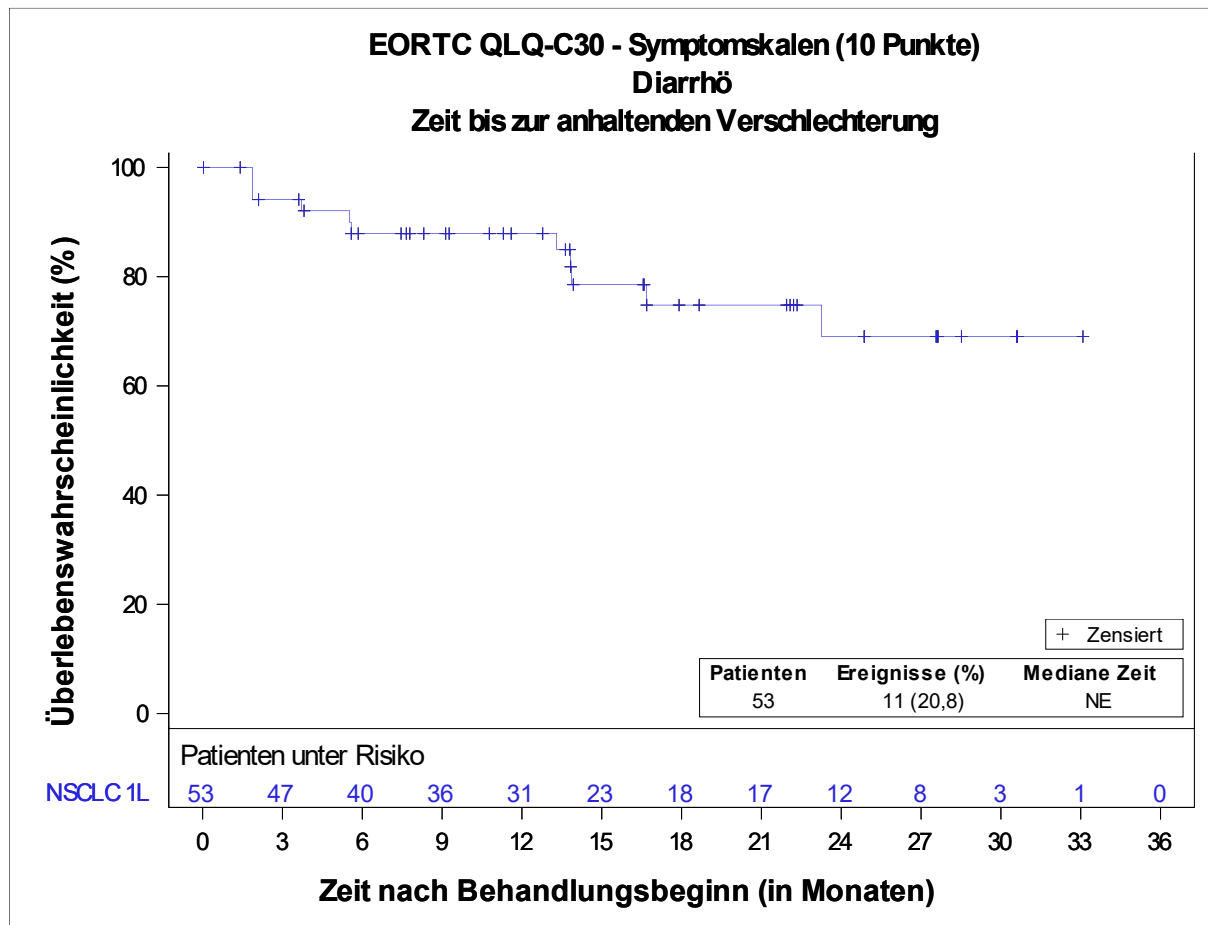


Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-I4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

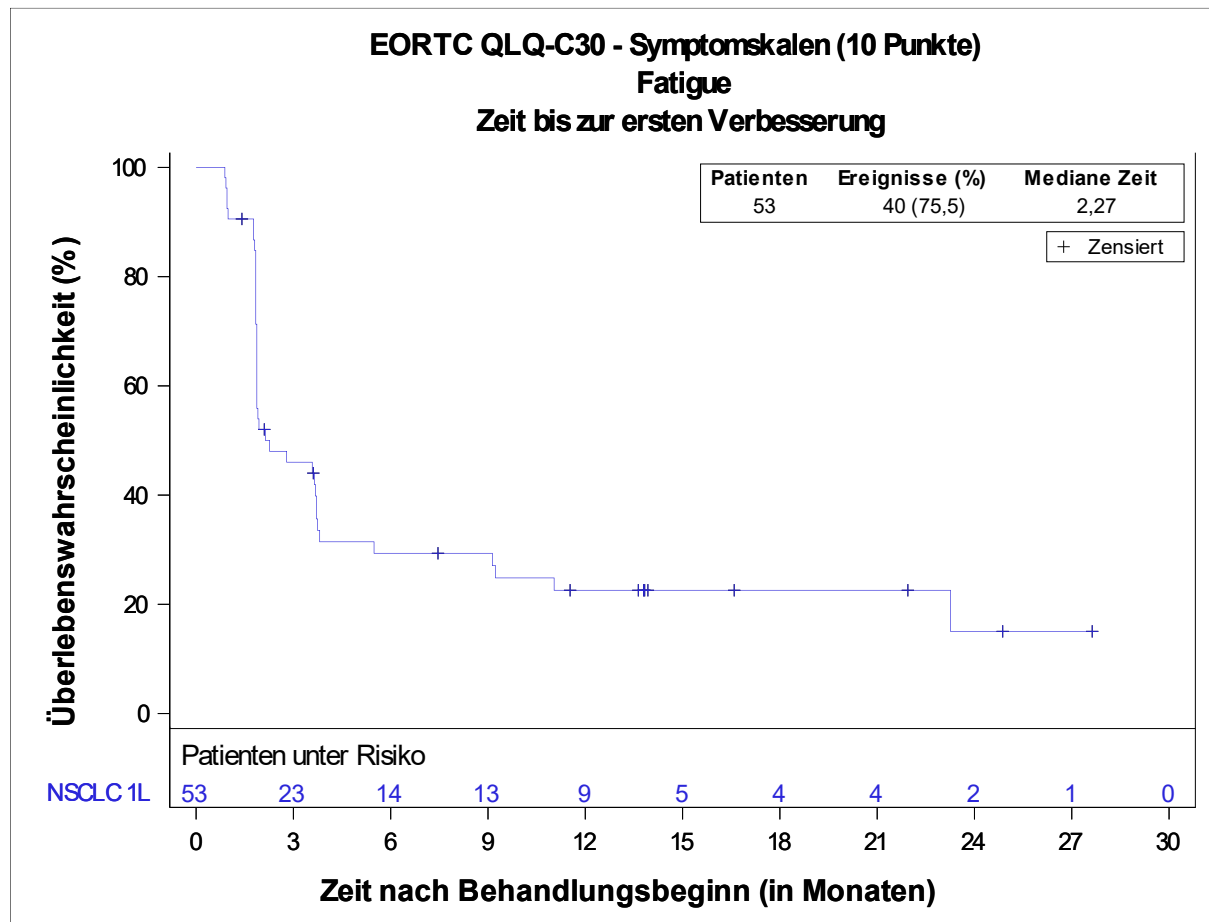


Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

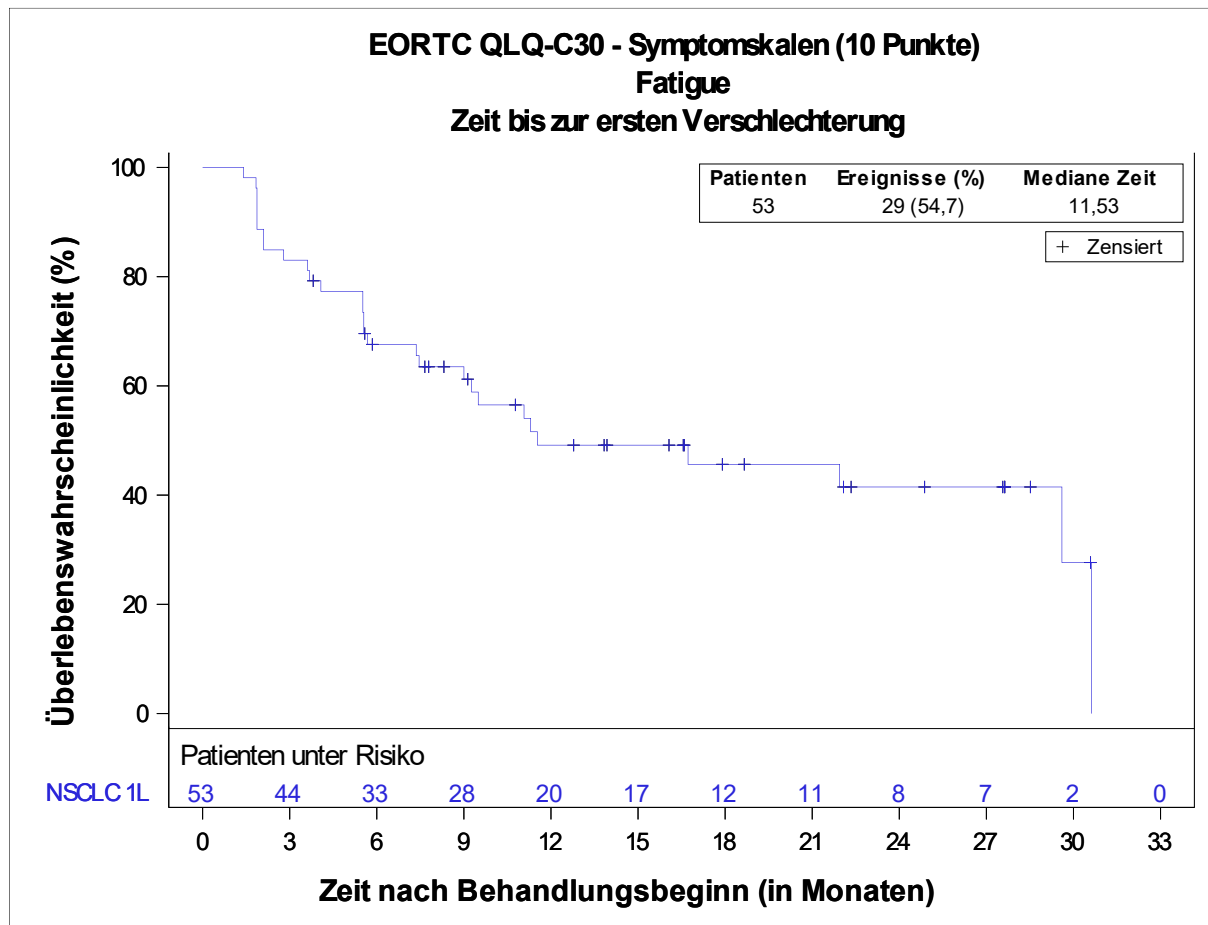


Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

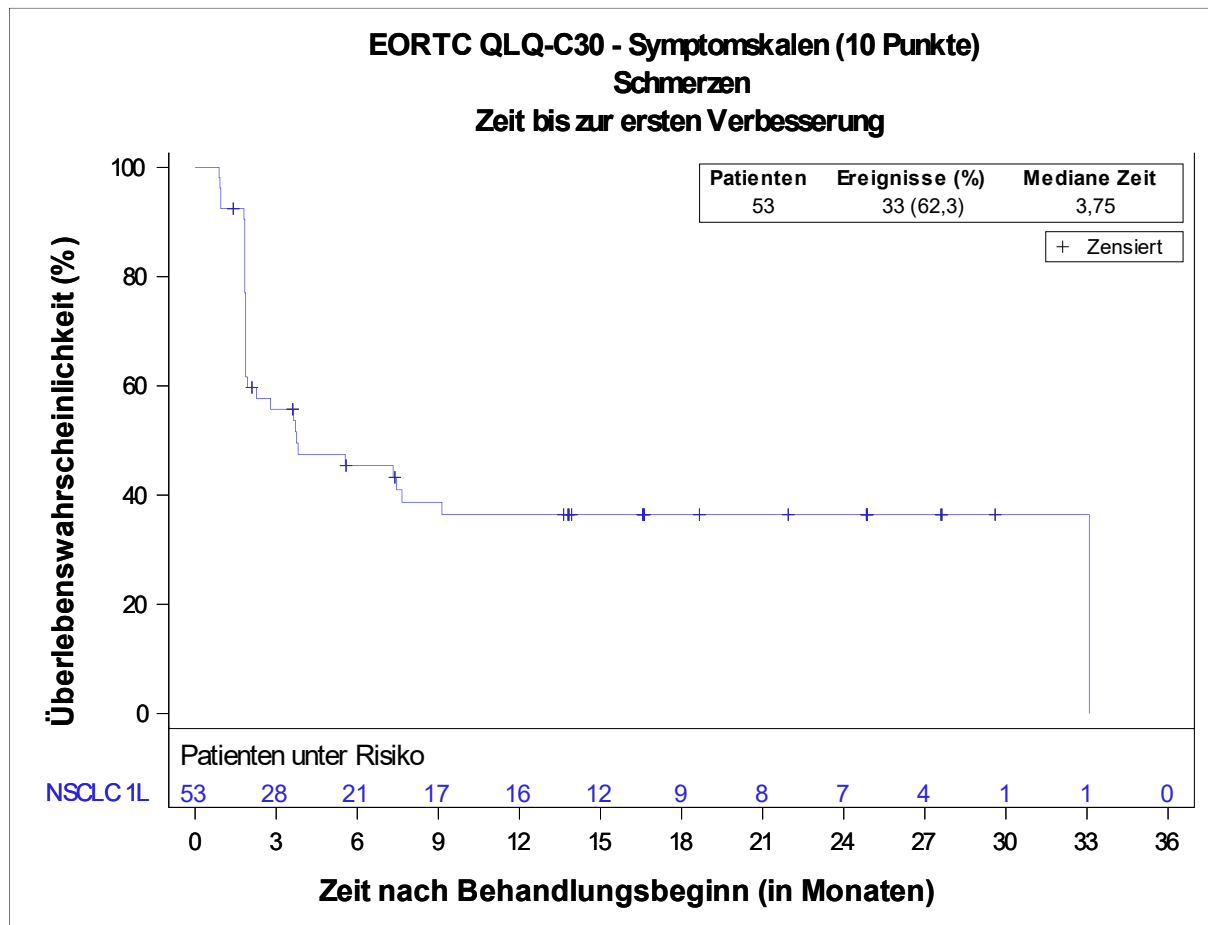


Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

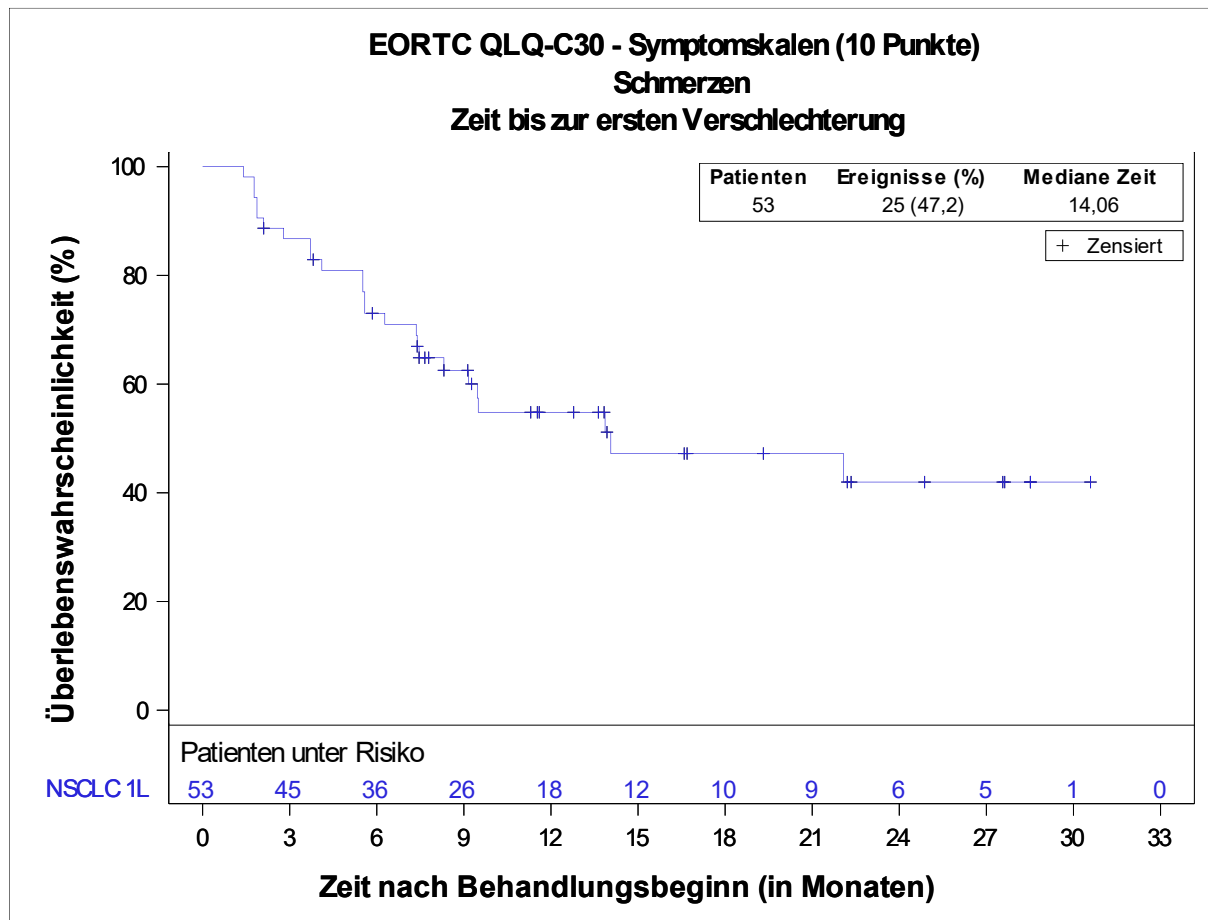


Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

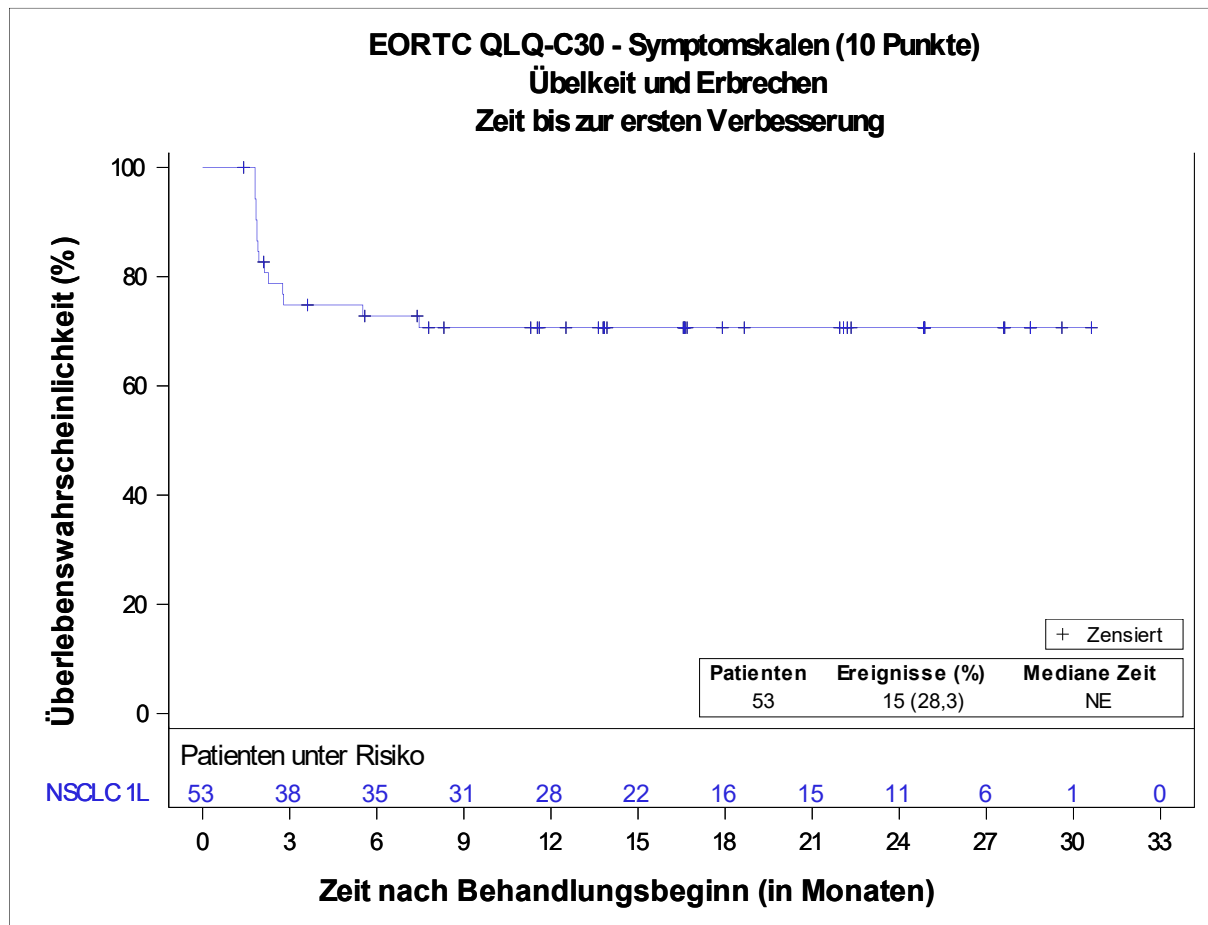


Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

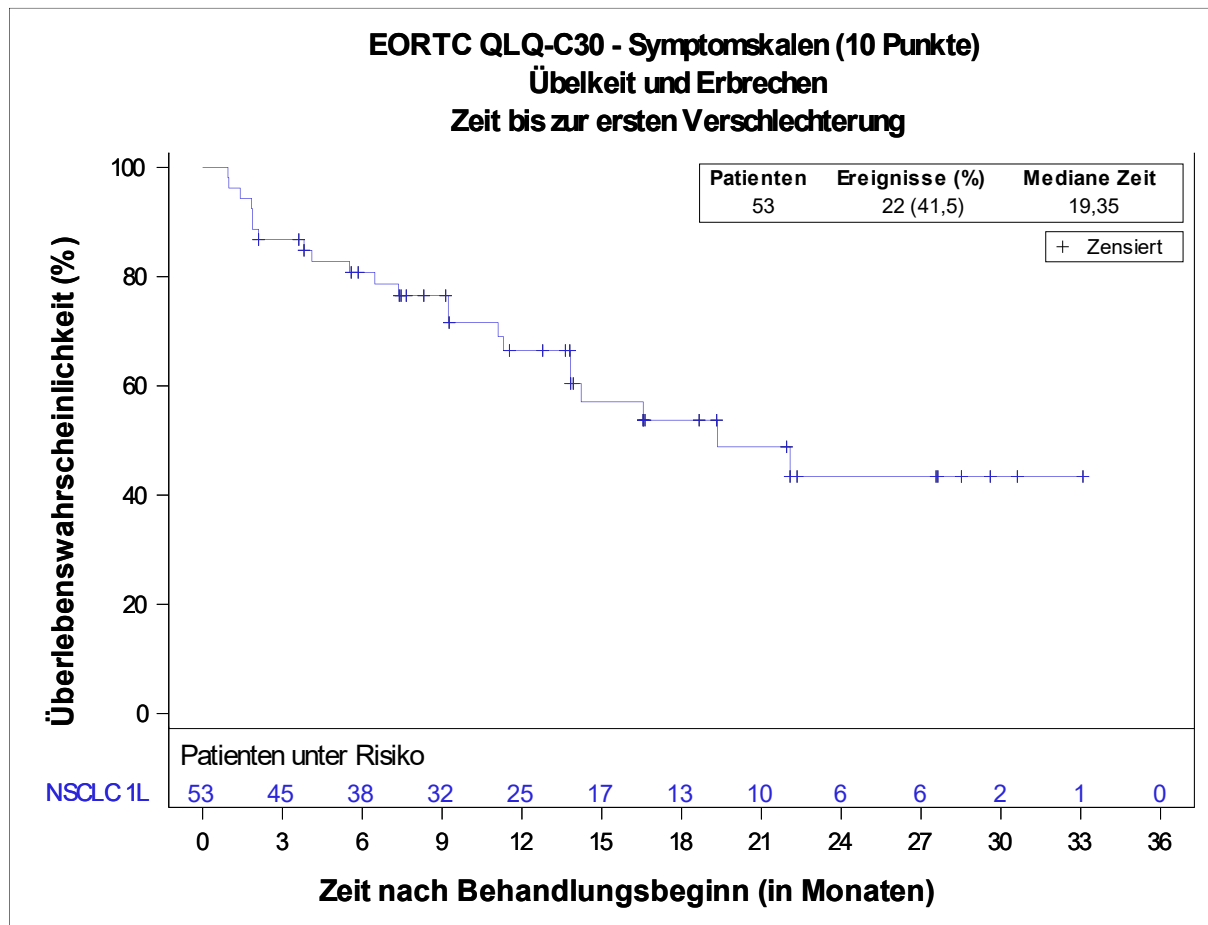


Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

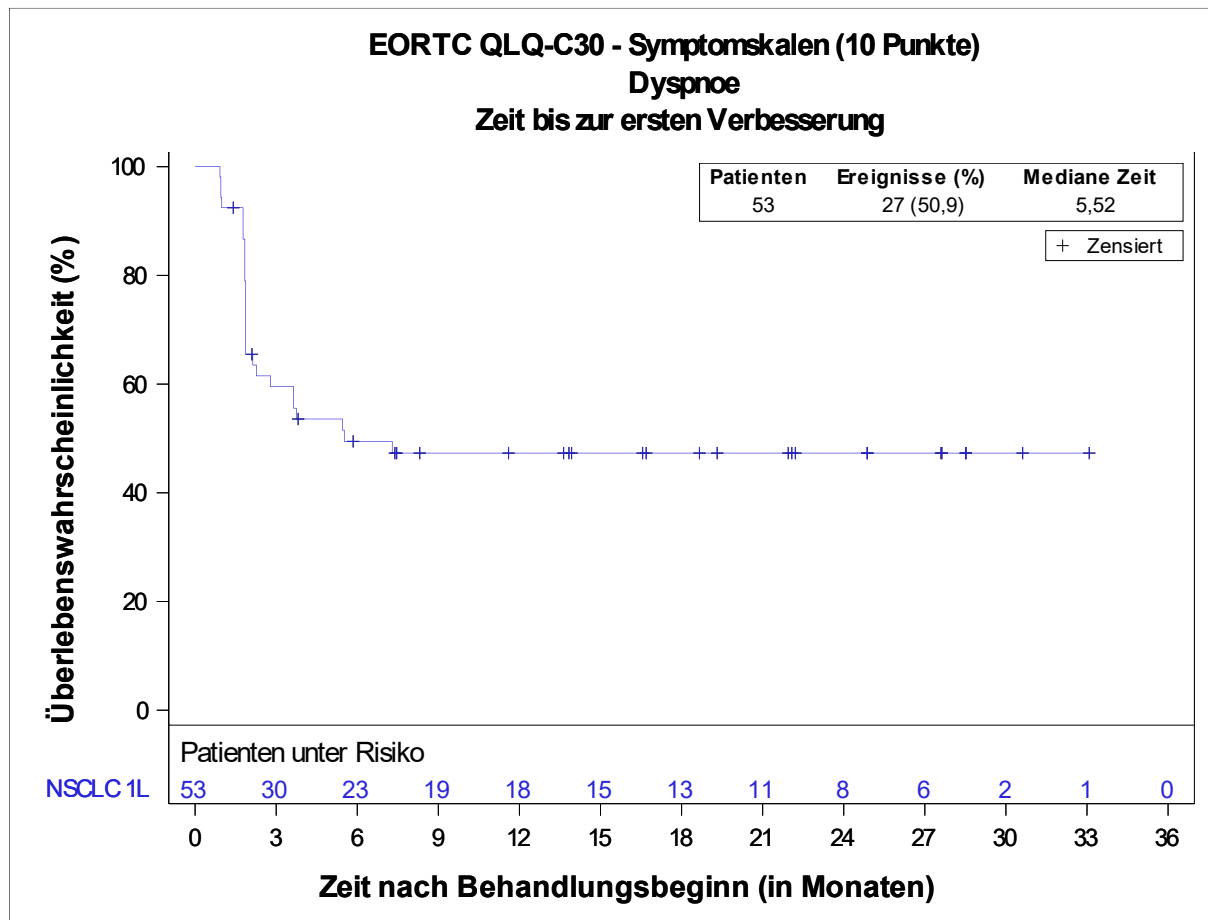


Abbildung 4-65 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

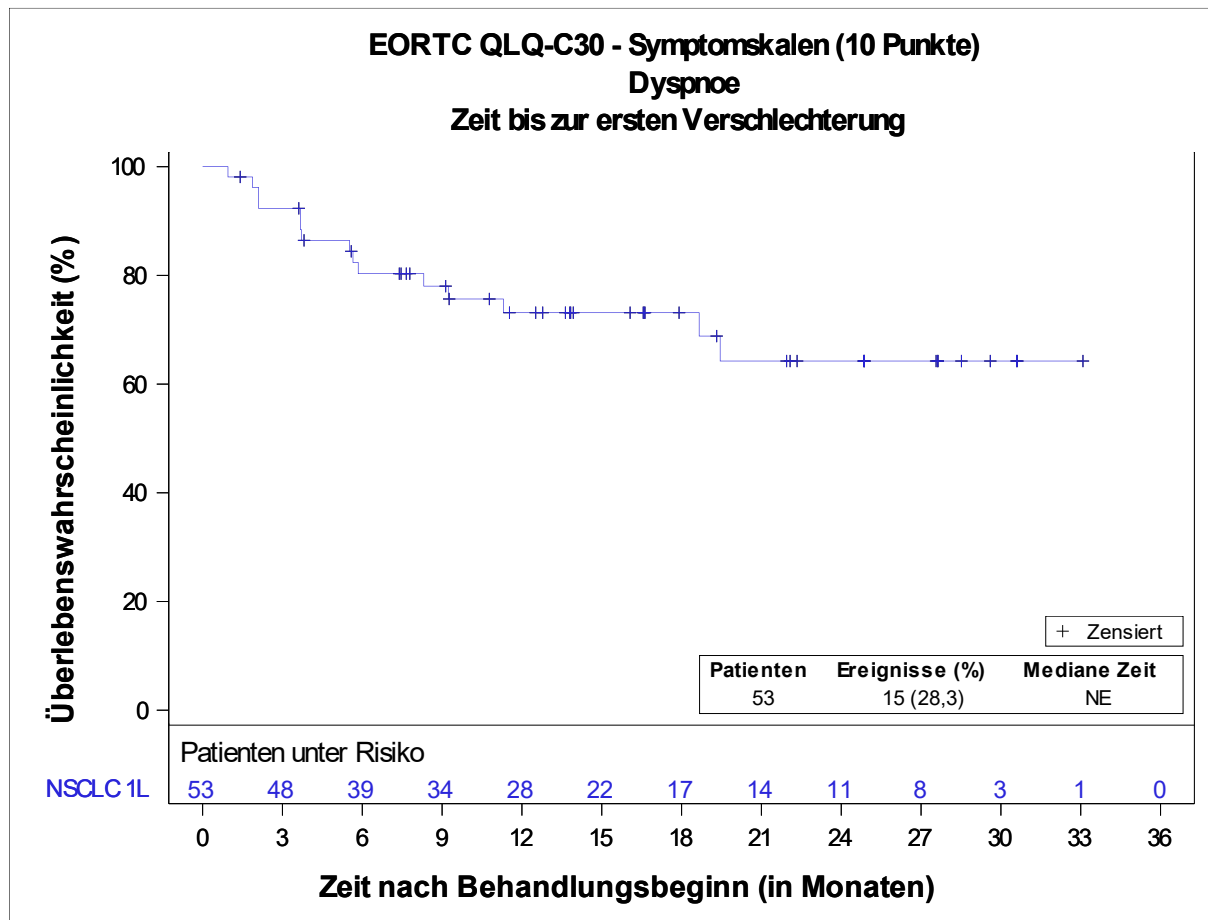


Abbildung 4-66 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

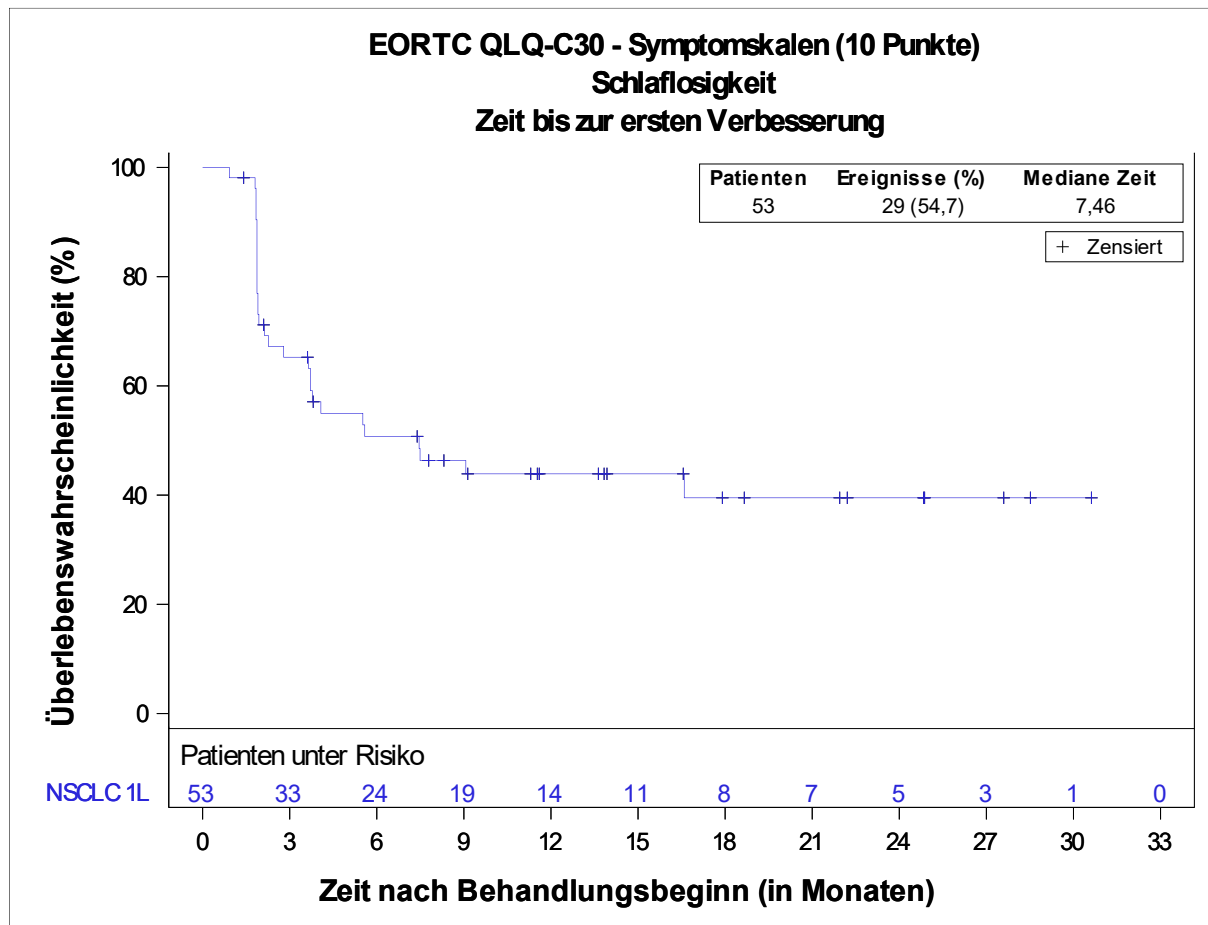


Abbildung 4-67 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

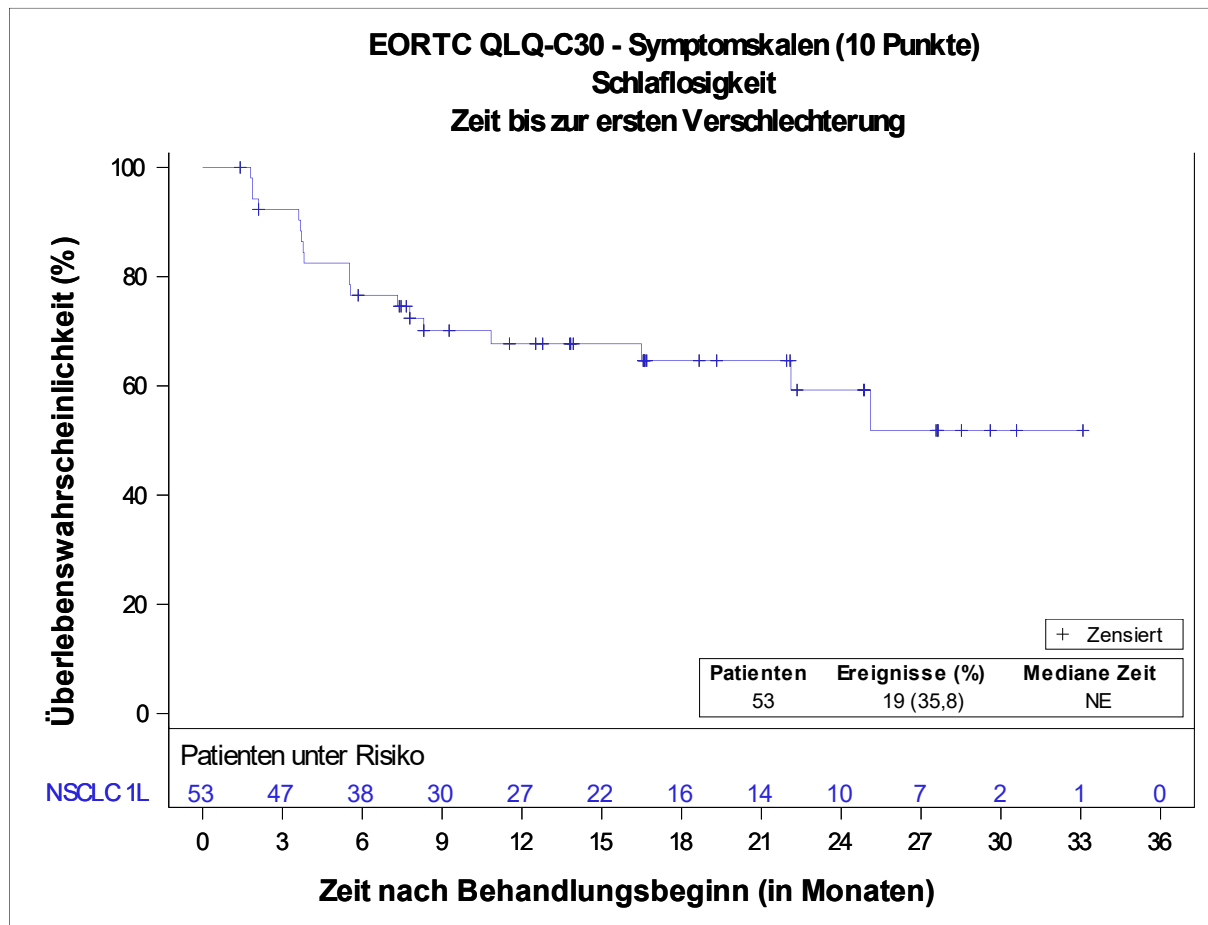


Abbildung 4-68 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

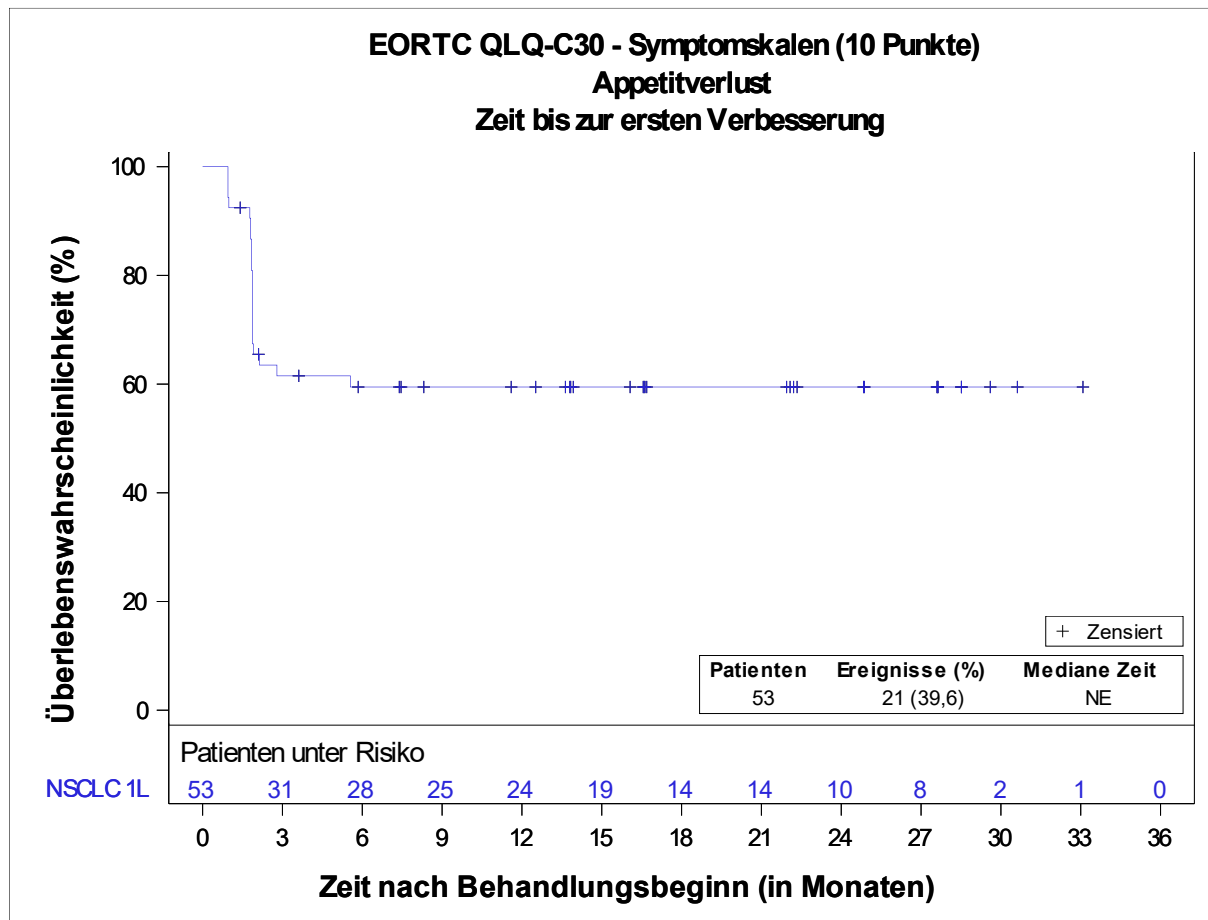


Abbildung 4-69 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

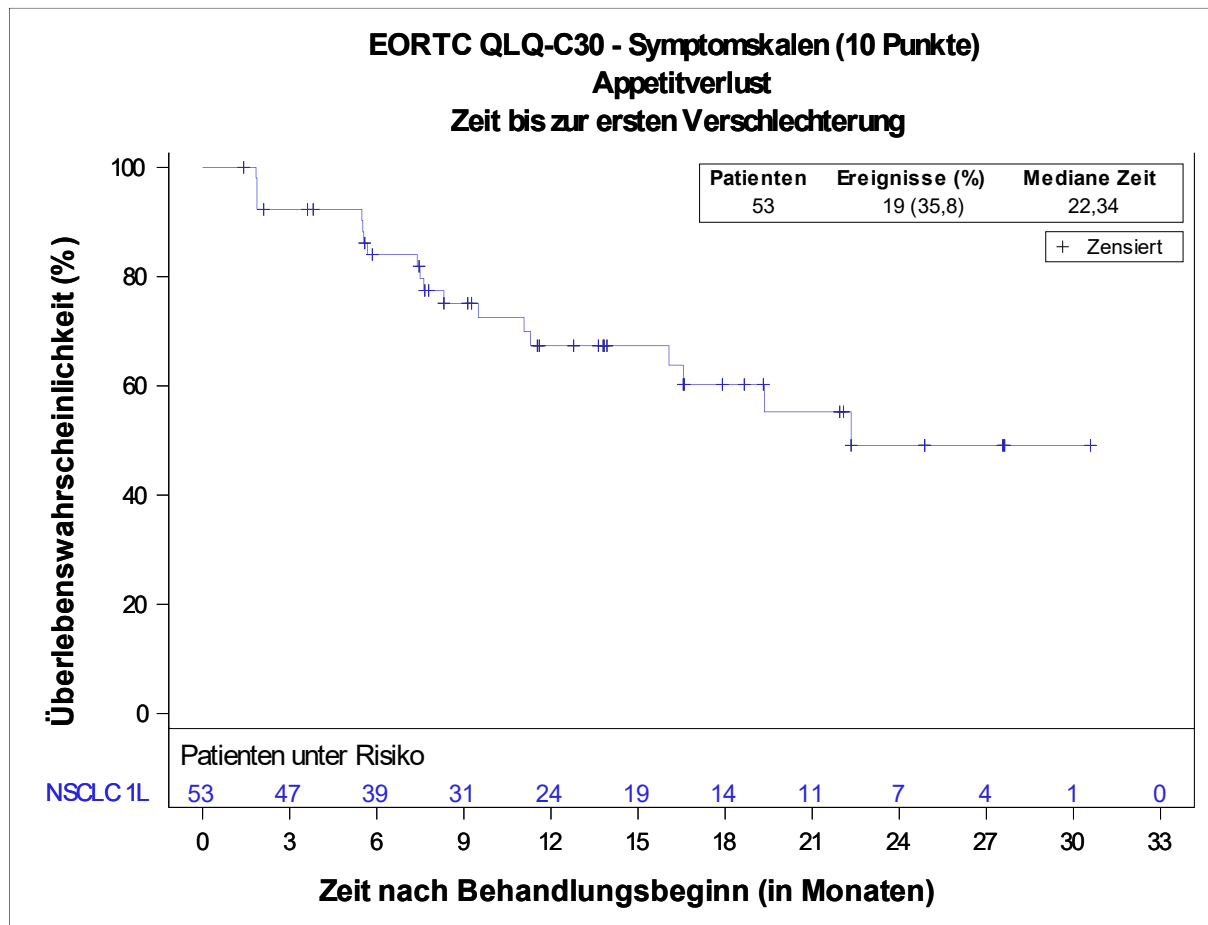


Abbildung 4-70 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

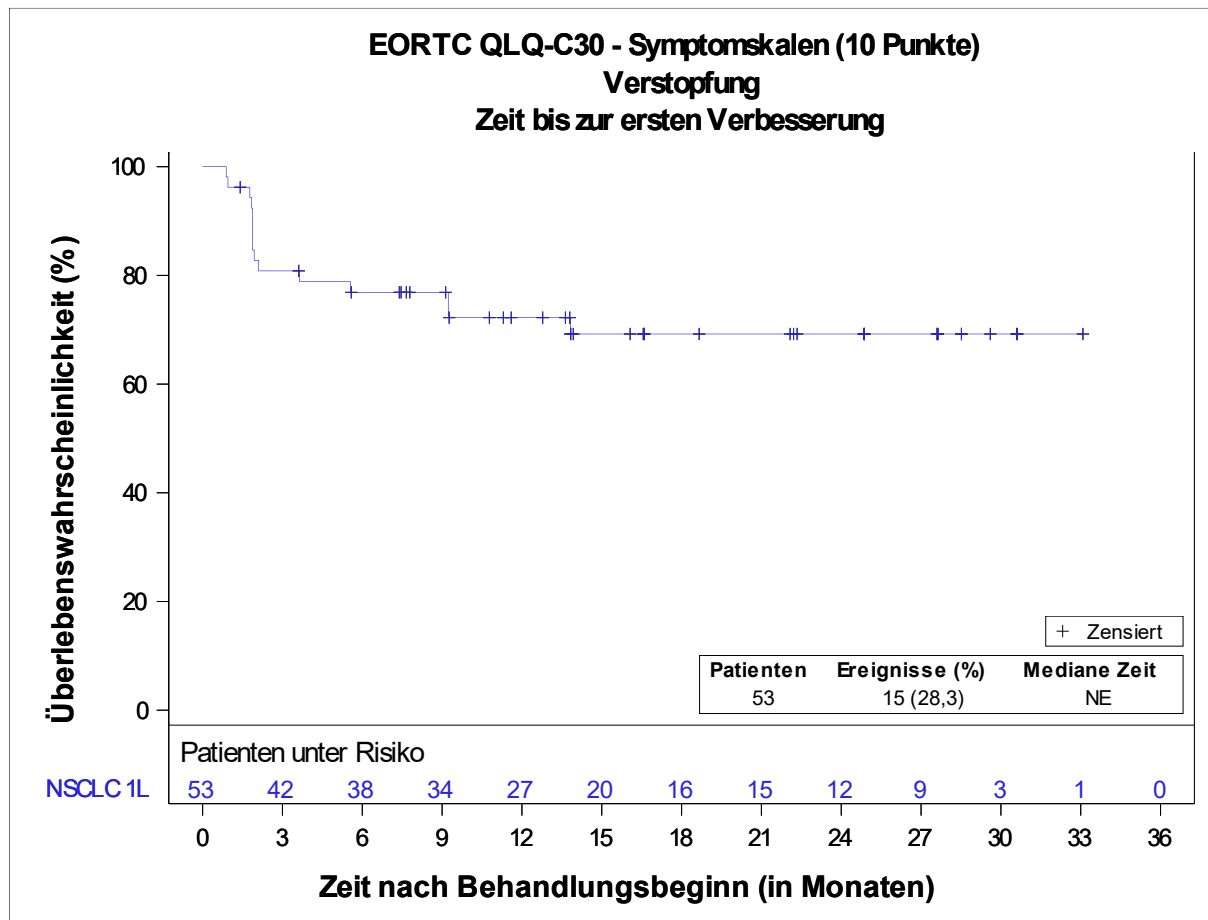


Abbildung 4-71 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

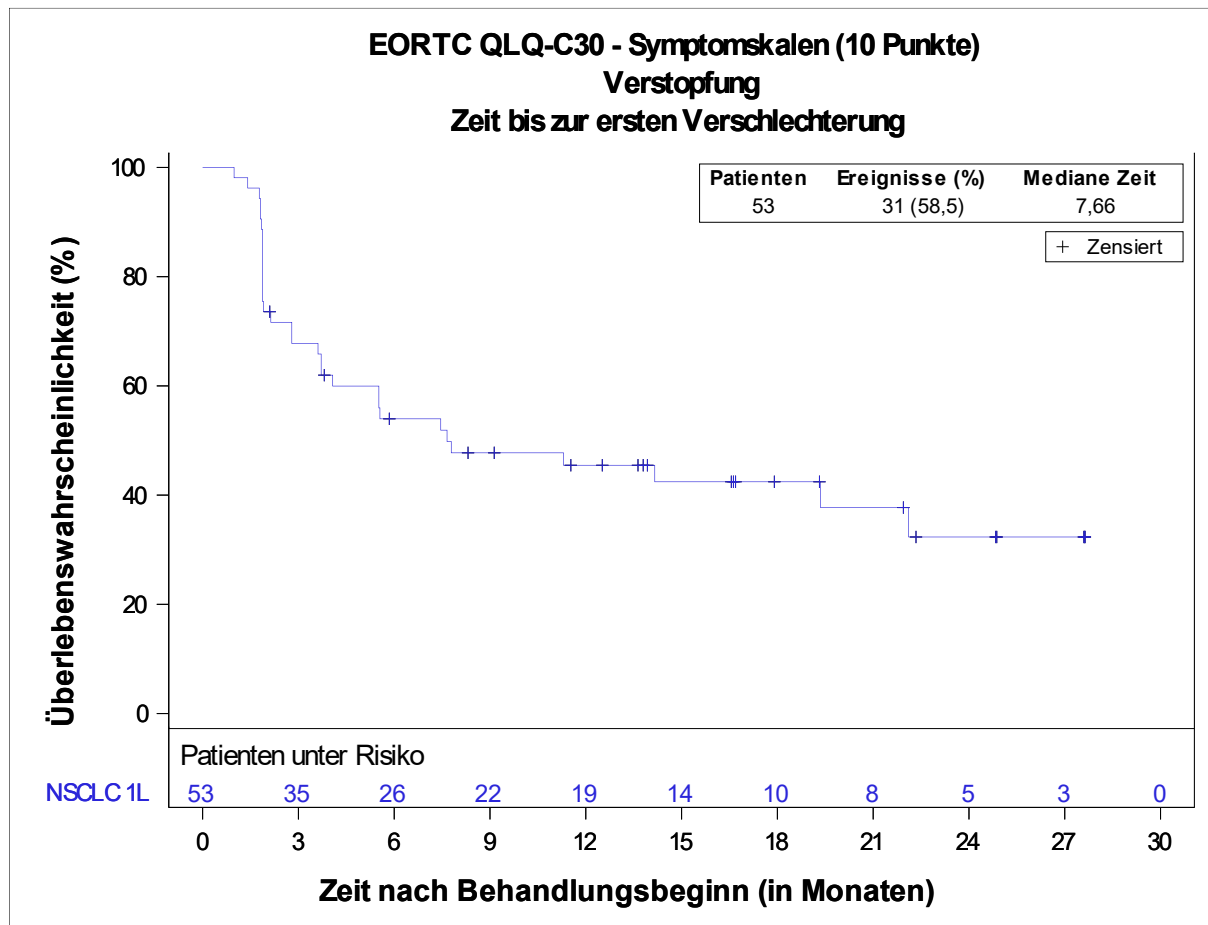


Abbildung 4-72 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

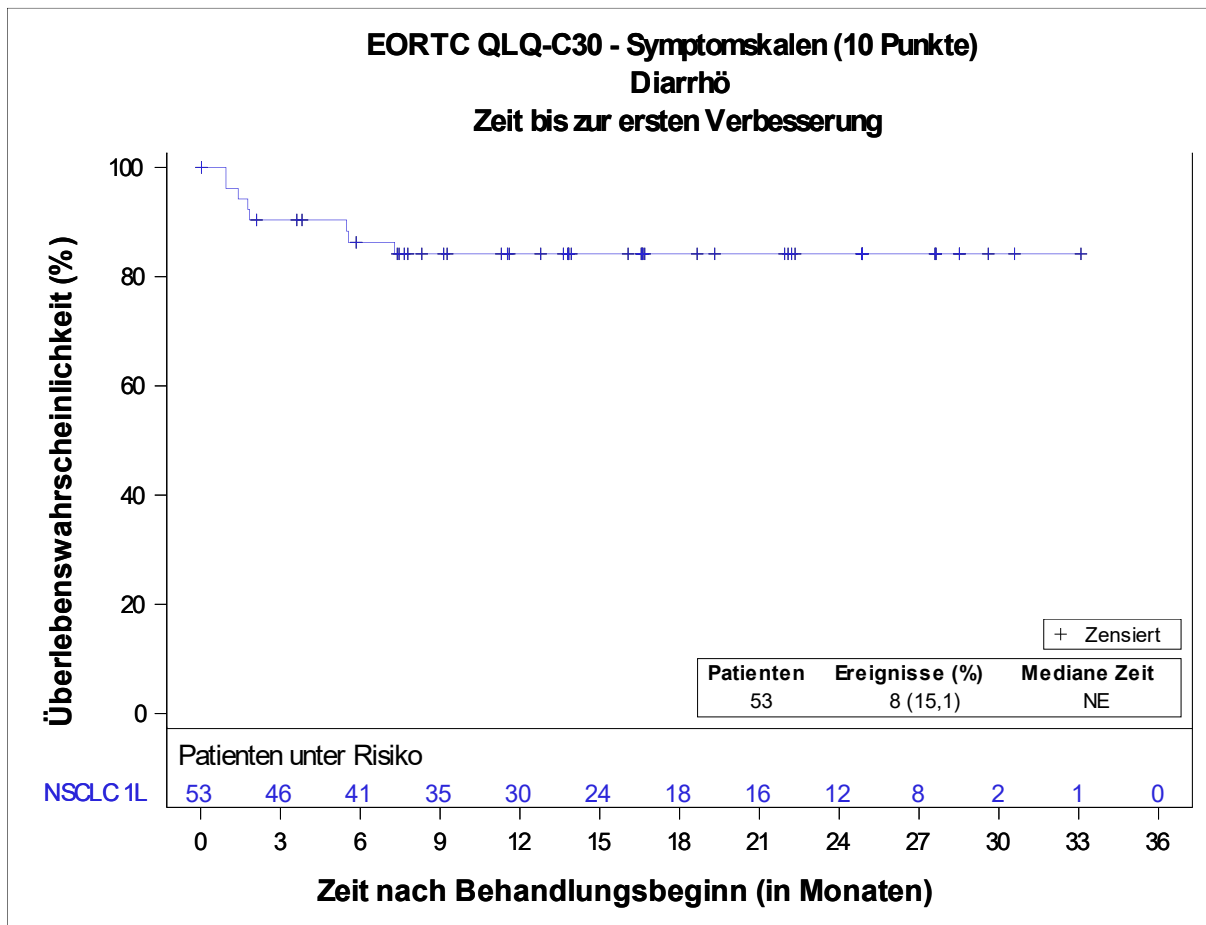


Abbildung 4-73 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

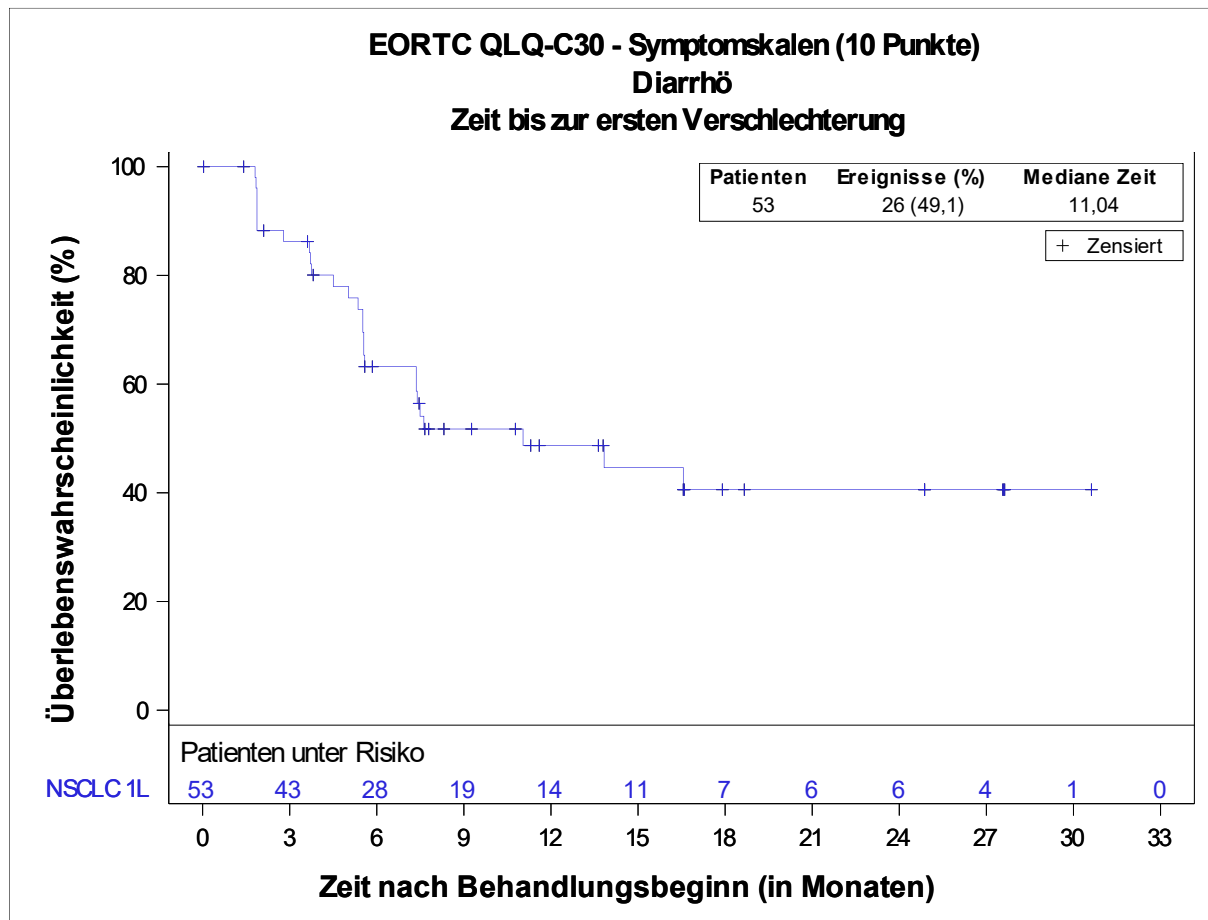


Abbildung 4-74 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-I5: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-148 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	650,0
Zyklus 5 Tag 1	650,0
Zyklus 7 Tag 1	437,5
Zyklus 9 Tag 1	355,6
Zyklus 11 Tag 1	375,0
Zyklus 13 Tag 1	357,1
Zyklus 16 Tag 1	285,7
Zyklus 19 Tag 1	187,5
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	466,7
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	160,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-149 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	820,0
Zyklus 5 Tag 1	1.025,0
Zyklus 7 Tag 1	616,7
Zyklus 9 Tag 1	485,7
Zyklus 11 Tag 1	533,3
Zyklus 13 Tag 1	1.500,0
Zyklus 16 Tag 1	440,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	466,7
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	550,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-150 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.050,0
Zyklus 5 Tag 1	1.025,0
Zyklus 7 Tag 1	2.050,0
Zyklus 9 Tag 1	1.266,7
Zyklus 11 Tag 1	660,0
Zyklus 13 Tag 1	433,3
Zyklus 16 Tag 1	350,0
Zyklus 19 Tag 1	475,0
Zyklus 22 Tag 1	500,0
Zyklus 25 Tag 1	750,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	550,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-151 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	2.150,0
Zyklus 5 Tag 1	1.025,0
Zyklus 7 Tag 1	2.050,0
Zyklus 9 Tag 1	1.266,7
Zyklus 11 Tag 1	1.166,7
Zyklus 13 Tag 1	540,0
Zyklus 16 Tag 1	1.250,0
Zyklus 19 Tag 1	666,7
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	ND
Zyklus 28 Tag 1	ND
Visite zum Ende der Behandlung	333,3
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); ND: Nicht definiert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-152 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.050,0
Zyklus 5 Tag 1	400,0
Zyklus 7 Tag 1	616,7
Zyklus 9 Tag 1	925,0
Zyklus 11 Tag 1	1.166,7
Zyklus 13 Tag 1	1.500,0
Zyklus 16 Tag 1	800,0
Zyklus 19 Tag 1	666,7
Zyklus 22 Tag 1	1.700,0
Zyklus 25 Tag 1	750,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	ND
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); ND: Nicht definiert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-153 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.050,0
Zyklus 5 Tag 1	2.150,0
Zyklus 7 Tag 1	760,0
Zyklus 9 Tag 1	720,0
Zyklus 11 Tag 1	1.166,7
Zyklus 13 Tag 1	433,3
Zyklus 16 Tag 1	800,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	750,0
Zyklus 28 Tag 1	1.200,0
Visite zum Ende der Behandlung	1.200,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-154 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	228,6
Zyklus 5 Tag 1	275,0
Zyklus 7 Tag 1	290,9
Zyklus 9 Tag 1	412,5
Zyklus 11 Tag 1	850,0
Zyklus 13 Tag 1	540,0
Zyklus 16 Tag 1	766,7
Zyklus 19 Tag 1	2.200,0
Zyklus 22 Tag 1	1.700,0
Zyklus 25 Tag 1	750,0
Zyklus 28 Tag 1	1.200,0
Visite zum Ende der Behandlung	550,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-155 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	650,0
Zyklus 5 Tag 1	437,5
Zyklus 7 Tag 1	281,8
Zyklus 9 Tag 1	263,6
Zyklus 11 Tag 1	200,0
Zyklus 13 Tag 1	342,9
Zyklus 16 Tag 1	237,5
Zyklus 19 Tag 1	155,6
Zyklus 22 Tag 1	350,0
Zyklus 25 Tag 1	240,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	500,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Anhang 4-I6: Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-156 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30
Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
– Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	40,0 (26,98)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-14,19
[95%-KI]	[-20,59, -7,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-16,34
[95%-KI]	[-22,73, -9,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	-11,58
[95%-KI]	[-18,12, -5,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	-10,93
[95%-KI]	[-17,62, -4,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-12,23
[95%-KI]	[-19,18, -5,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-11,88
[95%-KI]	[-19,46, -4,30]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-12,50
[95%-KI]	[-20,76, -4,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-8,83
[95%-KI]	[-17,77, 0,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-21,22
[95%-KI]	[-31,35, -11,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-20,75
[95%-KI]	[-31,18, -10,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-20,81
[95%-KI]	[-32,70, -8,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-21,35
[95%-KI]	[-36,50, -6,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-8,11
[95%-KI]	[-32,87, 16,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-6,94
[95%-KI]	[-49,80, 35,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-3,75
[95%-KI]	[-15,66, 8,17]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-157 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	30,5 (29,00)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	-12,89
[95%-KI]	[-18,42, -7,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-15,57
[95%-KI]	[-21,16, -9,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	-15,58
[95%-KI]	[-21,30, -9,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	-11,85
[95%-KI]	[-17,70, -6,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-14,58
[95%-KI]	[-20,66, -8,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-17,29
[95%-KI]	[-23,91, -10,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-14,24
[95%-KI]	[-21,48, -7,00]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-11,31
[95%-KI]	[-19,13, -3,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-21,41
[95%-KI]	[-30,25, -12,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-18,71
[95%-KI]	[-27,81, -9,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-20,02
[95%-KI]	[-30,41, -9,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-18,99
[95%-KI]	[-32,23, -5,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	10,34
[95%-KI]	[-11,29, 31,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-29,91
[95%-KI]	[-67,37, 7,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-5,19
[95%-KI]	[-15,62, 5,24]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-158 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	9,4 (18,64)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	-1,41
[95%-KI]	[-5,37, 2,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-2,66
[95%-KI]	[-6,65, 1,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	-5,43
[95%-KI]	[-9,52, -1,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	-5,06
[95%-KI]	[-9,25, -0,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-4,70
[95%-KI]	[-9,04, -0,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-0,39
[95%-KI]	[-5,13, 4,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-1,98
[95%-KI]	[-7,15, 3,19]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-0,40
[95%-KI]	[-5,99, 5,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-3,13
[95%-KI]	[-9,45, 3,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-2,82
[95%-KI]	[-9,32, 3,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-2,75
[95%-KI]	[-10,18, 4,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-8,44
[95%-KI]	[-17,95, 1,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-8,03
[95%-KI]	[-23,51, 7,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-8,44
[95%-KI]	[-35,26, 18,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-3,65
[95%-KI]	[-11,10, 3,79]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-159 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30
Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
– Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	29,6 (31,12)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-18,20
[95%-KI]	[-23,60, -12,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-17,27
[95%-KI]	[-22,67, -11,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	-18,54
[95%-KI]	[-24,06, -13,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	-20,53
[95%-KI]	[-26,19, -14,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-22,00
[95%-KI]	[-27,88, -16,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-14,70
[95%-KI]	[-21,11, -8,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-18,87
[95%-KI]	[-25,85, -11,90]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-16,27
[95%-KI]	[-23,83, -8,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-20,87
[95%-KI]	[-29,42, -12,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-24,52
[95%-KI]	[-33,32, -15,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-25,82
[95%-KI]	[-35,88, -15,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-16,66
[95%-KI]	[-29,47, -3,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-19,97
[95%-KI]	[-40,91, 0,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	3,65
[95%-KI]	[-32,58, 39,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-6,93
[95%-KI]	[-16,99, 3,13]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-160 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	32,7 (29,59)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	-12,61
[95%-KI]	[-19,26, -5,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-12,46
[95%-KI]	[-19,19, -5,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	-11,49
[95%-KI]	[-18,37, -4,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	-13,53
[95%-KI]	[-20,58, -6,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-11,11
[95%-KI]	[-18,43, -3,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-16,58
[95%-KI]	[-24,56, -8,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-17,26
[95%-KI]	[-25,95, -8,57]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-11,02
[95%-KI]	[-20,43, -1,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-23,78
[95%-KI]	[-34,42, -13,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-20,89
[95%-KI]	[-31,84, -9,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-12,53
[95%-KI]	[-25,04, -0,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-14,65
[95%-KI]	[-30,63, 1,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	22,51
[95%-KI]	[-3,54, 48,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-6,22
[95%-KI]	[-51,42, 38,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-13,03
[95%-KI]	[-25,55, -0,51]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-161 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	20,8 (27,13)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	-12,90
[95%-KI]	[-18,67, -7,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	-14,69
[95%-KI]	[-20,52, -8,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	-8,30
[95%-KI]	[-14,27, -2,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	-7,07
[95%-KI]	[-13,18, -0,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-10,38
[95%-KI]	[-16,73, -4,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-3,85
[95%-KI]	[-10,77, 3,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-7,56
[95%-KI]	[-15,10, -0,03]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-2,72
[95%-KI]	[-10,88, 5,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-12,55
[95%-KI]	[-21,79, -3,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-12,07
[95%-KI]	[-21,58, -2,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-13,77
[95%-KI]	[-24,62, -2,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-18,26
[95%-KI]	[-32,10, -4,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-18,10
[95%-KI]	[-40,69, 4,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-16,81
[95%-KI]	[-55,96, 22,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-6,67
[95%-KI]	[-17,53, 4,18]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-162 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	13,2 (19,98)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	5,81
[95%-KI]	[-0,20, 11,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	3,01
[95%-KI]	[-3,07, 9,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	4,29
[95%-KI]	[-1,93, 10,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	2,94
[95%-KI]	[-3,44, 9,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	-1,82
[95%-KI]	[-8,43, 4,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	-0,25
[95%-KI]	[-7,46, 6,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	26
LS Mean	-2,32
[95%-KI]	[-10,32, 5,68]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-2,74
[95%-KI]	[-11,24, 5,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	-6,85
[95%-KI]	[-16,46, 2,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	-3,26
[95%-KI]	[-13,16, 6,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-0,26
[95%-KI]	[-11,57, 11,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	-4,62
[95%-KI]	[-19,04, 9,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	5,38
[95%-KI]	[-18,18, 28,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	12,06
[95%-KI]	[-28,77, 52,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	-6,42
[95%-KI]	[-17,73, 4,90]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-163 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	52
Mittelwert (STD)	5,1 (12,14)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	0,23
[95%-KI]	[-5,26, 5,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	3,82
[95%-KI]	[-1,79, 9,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	42
LS Mean	4,85
[95%-KI]	[-0,82, 10,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	40
LS Mean	7,80
[95%-KI]	[1,98, 13,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	36
LS Mean	9,35
[95%-KI]	[3,22, 15,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean	5,40
[95%-KI]	[-1,21, 12,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	8,03
[95%-KI]	[0,96, 15,11]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	10,50
[95%-KI]	[2,84, 18,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	3,79
[95%-KI]	[-4,87, 12,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	10,26
[95%-KI]	[1,34, 19,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	-0,07
[95%-KI]	[-10,27, 10,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	3,21
[95%-KI]	[-9,79, 16,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-4,78
[95%-KI]	[-26,02, 16,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-6,16
[95%-KI]	[-42,93, 30,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	12
LS Mean	0,09
[95%-KI]	[-10,52, 10,70]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Anhang 4-J: Ergänzende Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Anhang 4-J1: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-164 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (26,4)
Zensierte Patienten, n (%)	39 (73,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [22,05; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)	49 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.	

Tabelle 4-165 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Schmerzen		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [11,24; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)		47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-166 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Übelkeit und Erbrechen		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		11 (20,8)
Zensierte Patienten, n (%)		42 (79,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		2 (3,8)
Zensierte Patienten, n (%)		51 (96,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-167 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Dyspnoe		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		1 (1,9)
Zensierte Patienten, n (%)		52 (98,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-168 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Schlaflosigkeit		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [19,48; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)		50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-169 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Appetitverlust		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		10 (18,9)
Zensierte Patienten, n (%)		43 (81,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)		50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [27,40; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-170 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Verstopfung		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)		47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		4 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)		49 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-171 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Diarrhö		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)		47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [25,10; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		11 (20,8)
Zensierte Patienten, n (%)		42 (79,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [23,26; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Anhang 4-J2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-172 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Fatigue		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		31 (58,5)
Zensierte Patienten, n (%)		22 (41,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		3,81 [2,79; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		16 (30,2)
Zensierte Patienten, n (%)		37 (69,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-173 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Schmerzen		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		33 (62,3)
Zensierte Patienten, n (%)		20 (37,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		3,75 [1,87; 9,13]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		25 (47,2)
Zensierte Patienten, n (%)		28 (52,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		14,06 [8,31; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-174 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Übelkeit und Erbrechen		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)		38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		22 (41,5)
Zensierte Patienten, n (%)		31 (58,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		19,35 [13,83; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-175 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Dyspnoe		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		27 (50,9)
Zensierte Patienten, n (%)		26 (49,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		5,52 [2,14; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)		38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [19,45; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-176 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Schlaflosigkeit		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		29 (54,7)
Zensierte Patienten, n (%)		24 (45,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		7,46 [3,65; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		19 (35,8)
Zensierte Patienten, n (%)		34 (64,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [16,49; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-177 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Appetitverlust		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		21 (39,6)
Zensierte Patienten, n (%)		32 (60,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [2,14; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		19 (35,8)
Zensierte Patienten, n (%)		34 (64,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		22,34 [16,07; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-178 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Verstopfung		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)		38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		31 (58,5)
Zensierte Patienten, n (%)		22 (41,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		7,66 [3,71; 22,11]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Tabelle 4-179 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (15 Punkte)		
Diarrhö		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		8 (15,1)
Zensierte Patienten, n (%)		45 (84,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		26 (49,1)
Zensierte Patienten, n (%)		27 (50,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		11,04 [5,59; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.		

Anhang 4-J3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

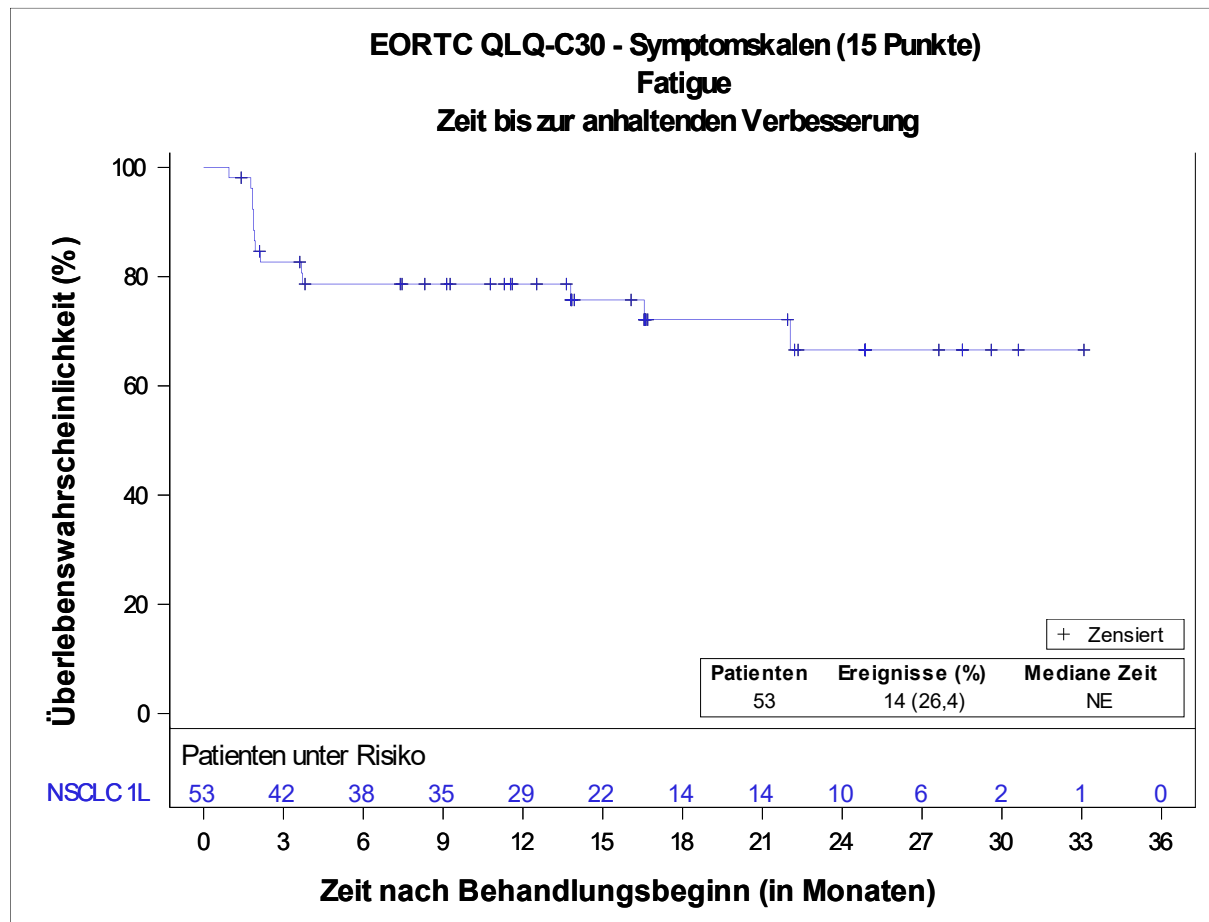


Abbildung 4-75 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

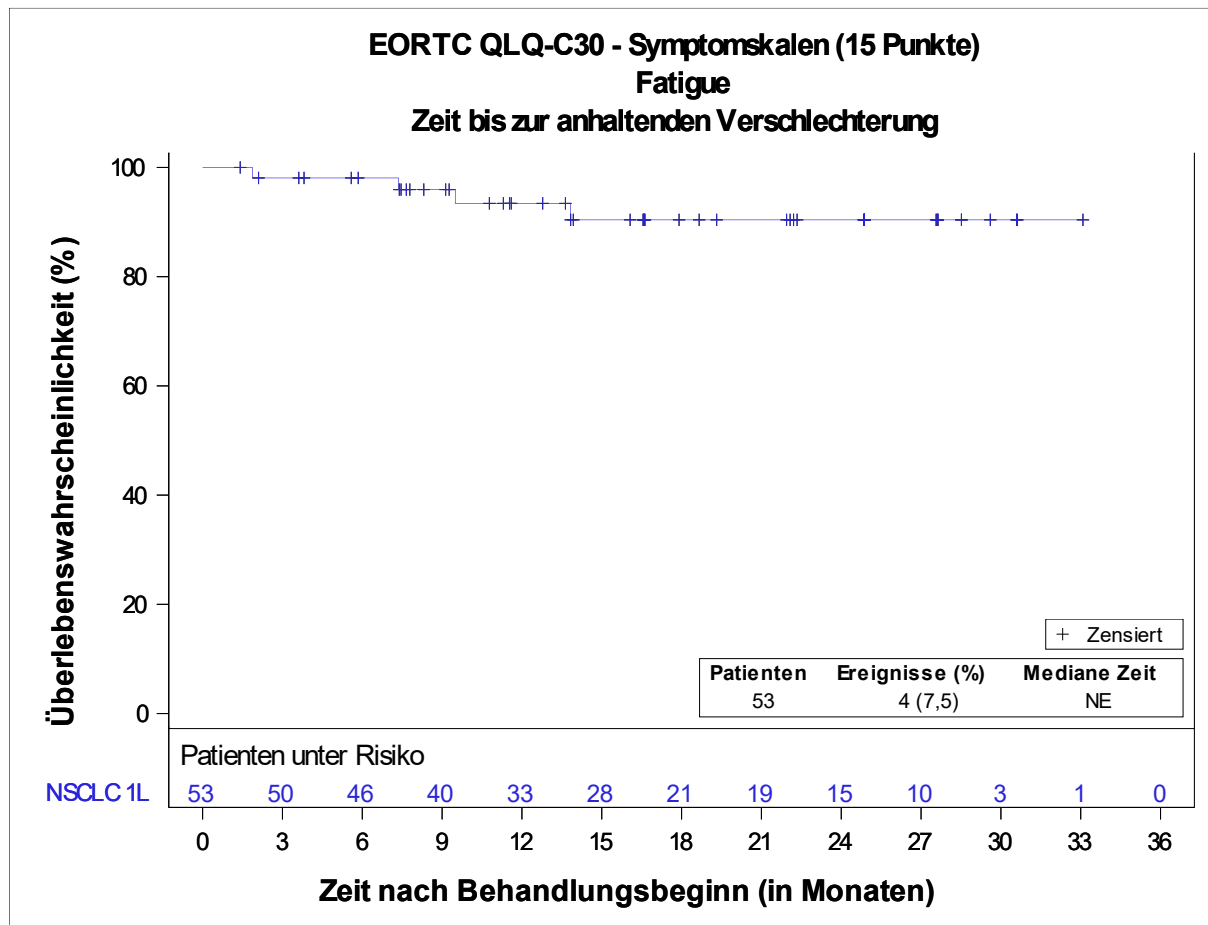


Abbildung 4-76 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

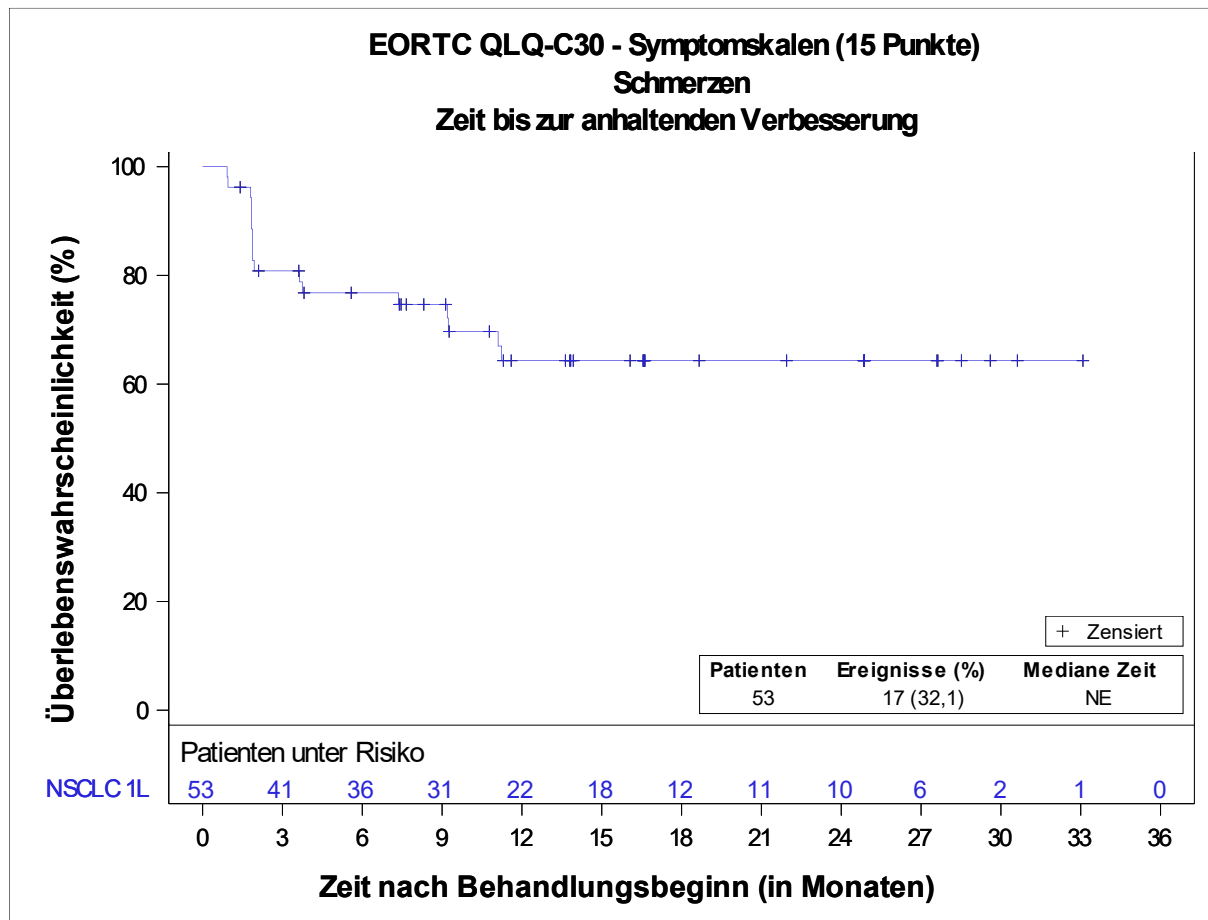


Abbildung 4-77 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

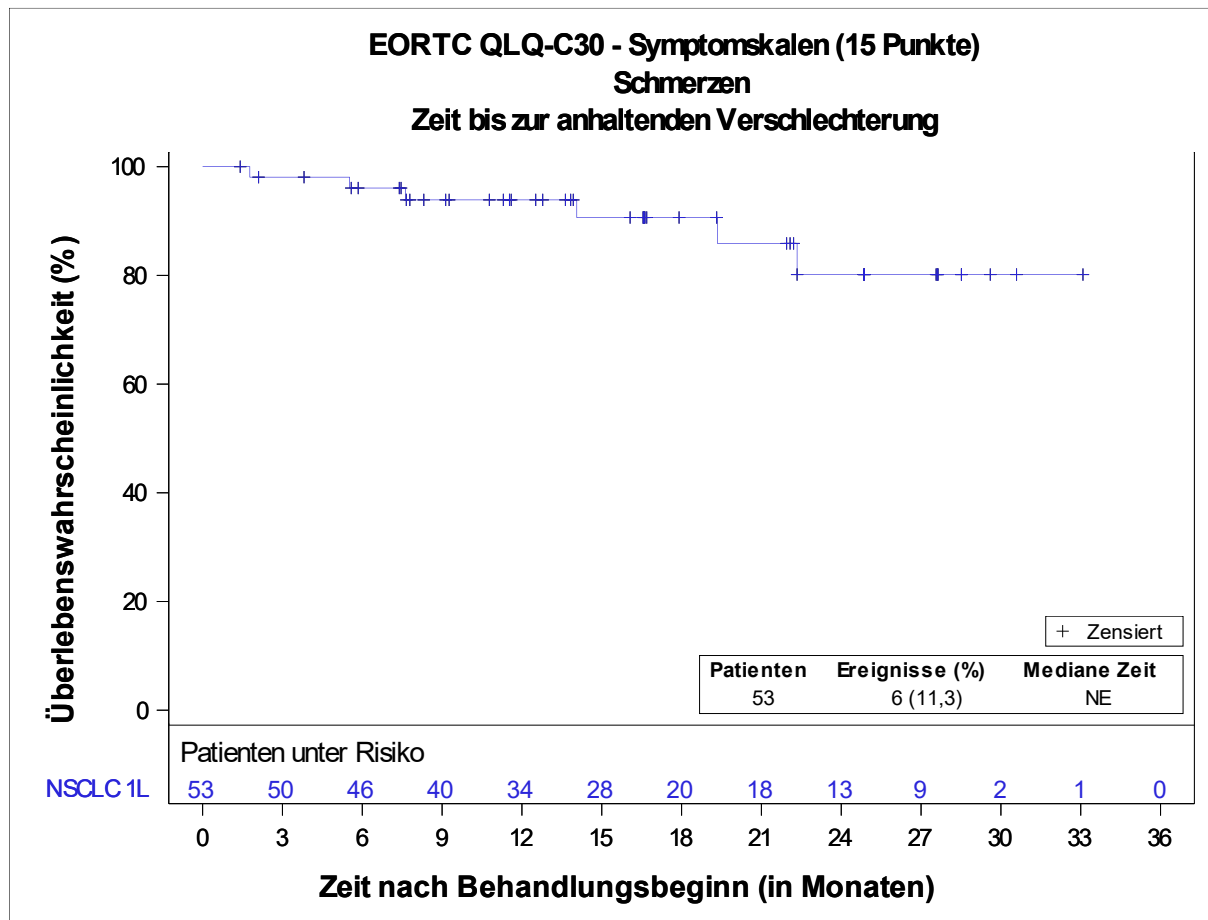


Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

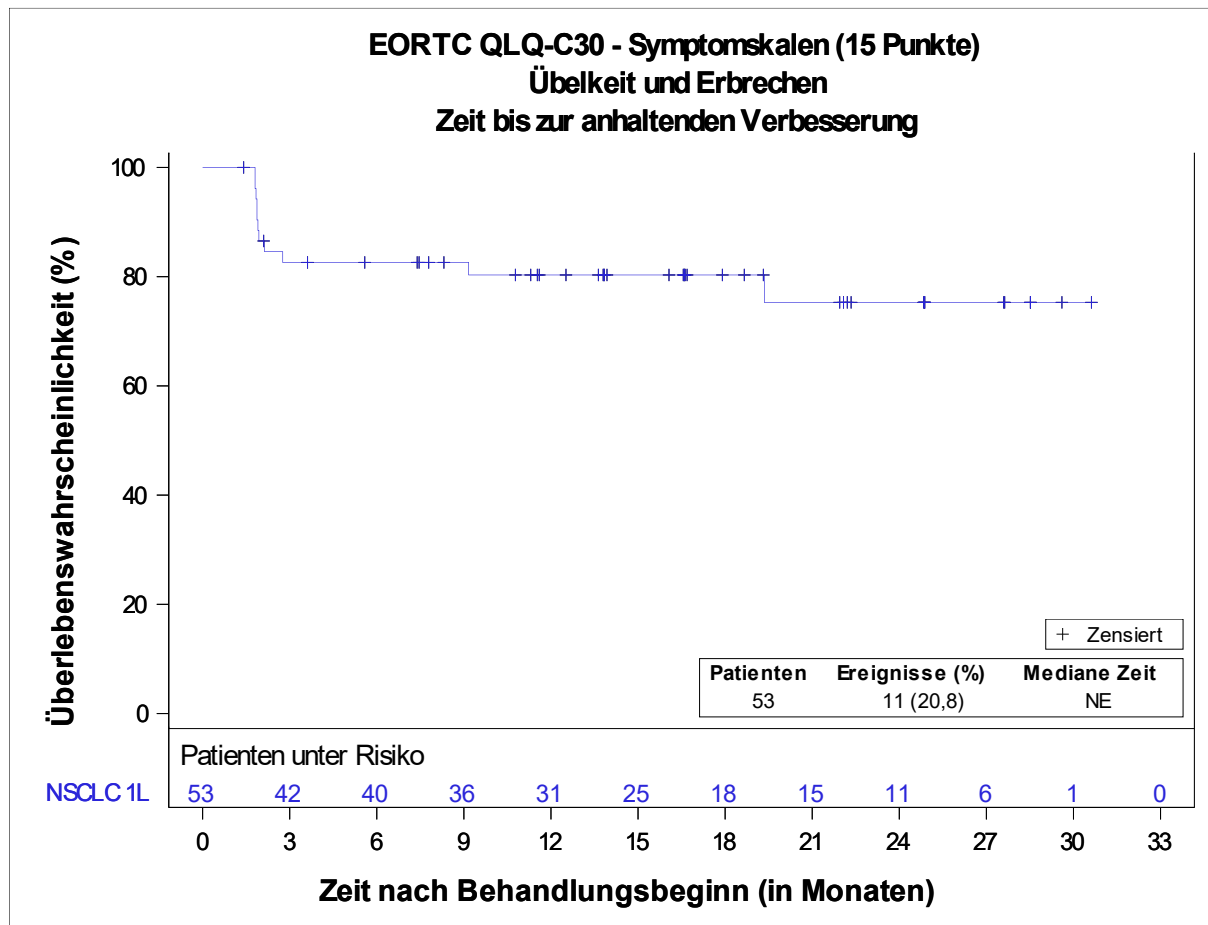


Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

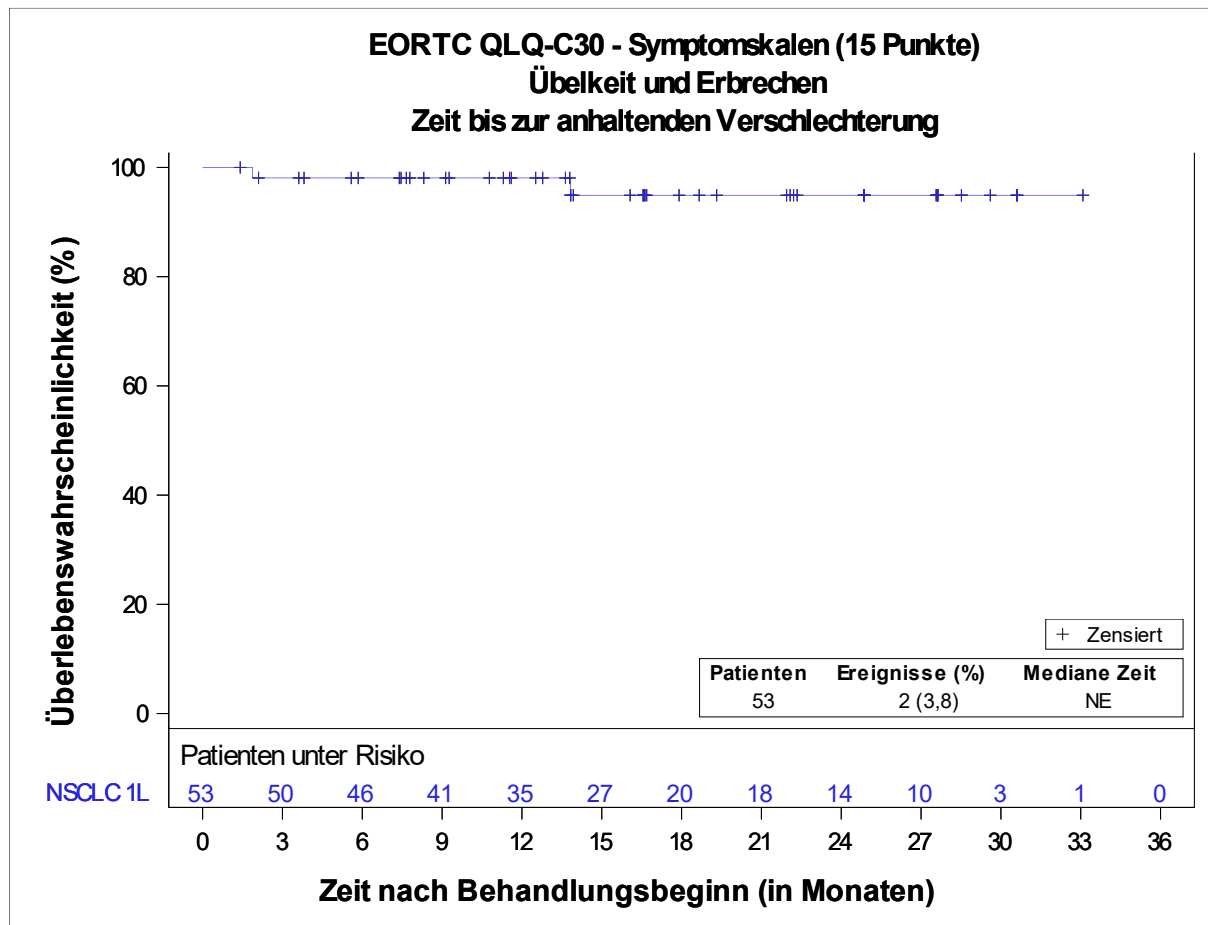


Abbildung 4-80 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

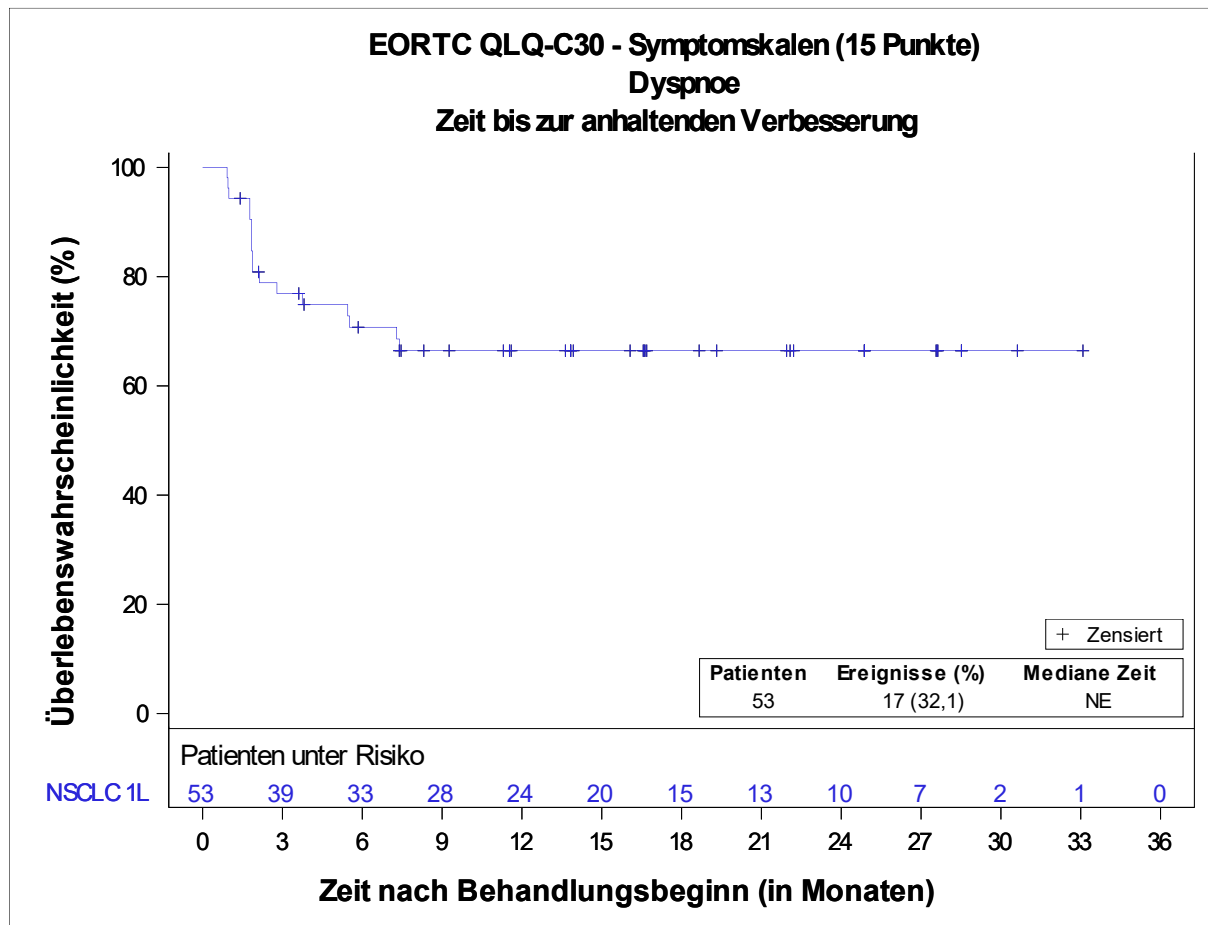


Abbildung 4-81 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

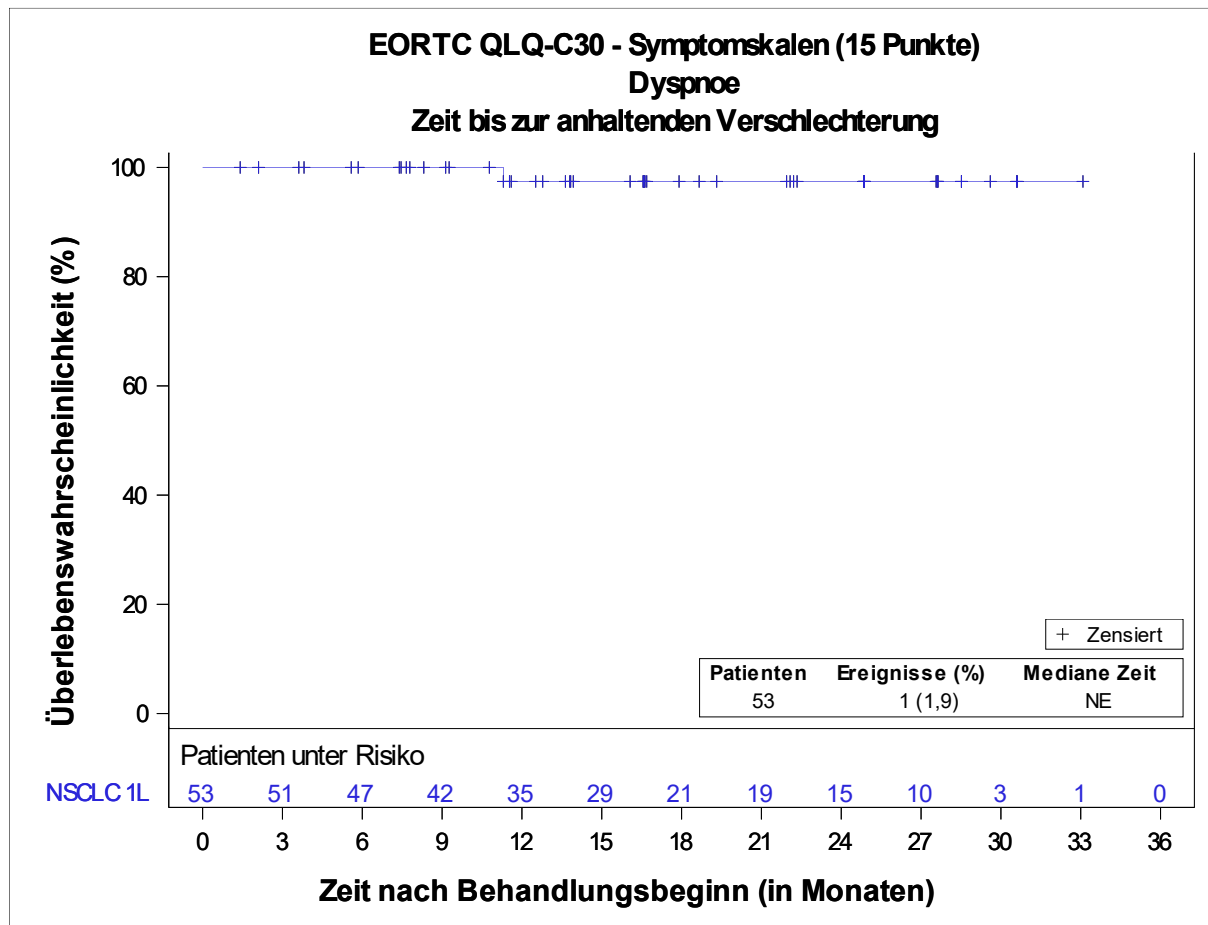


Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

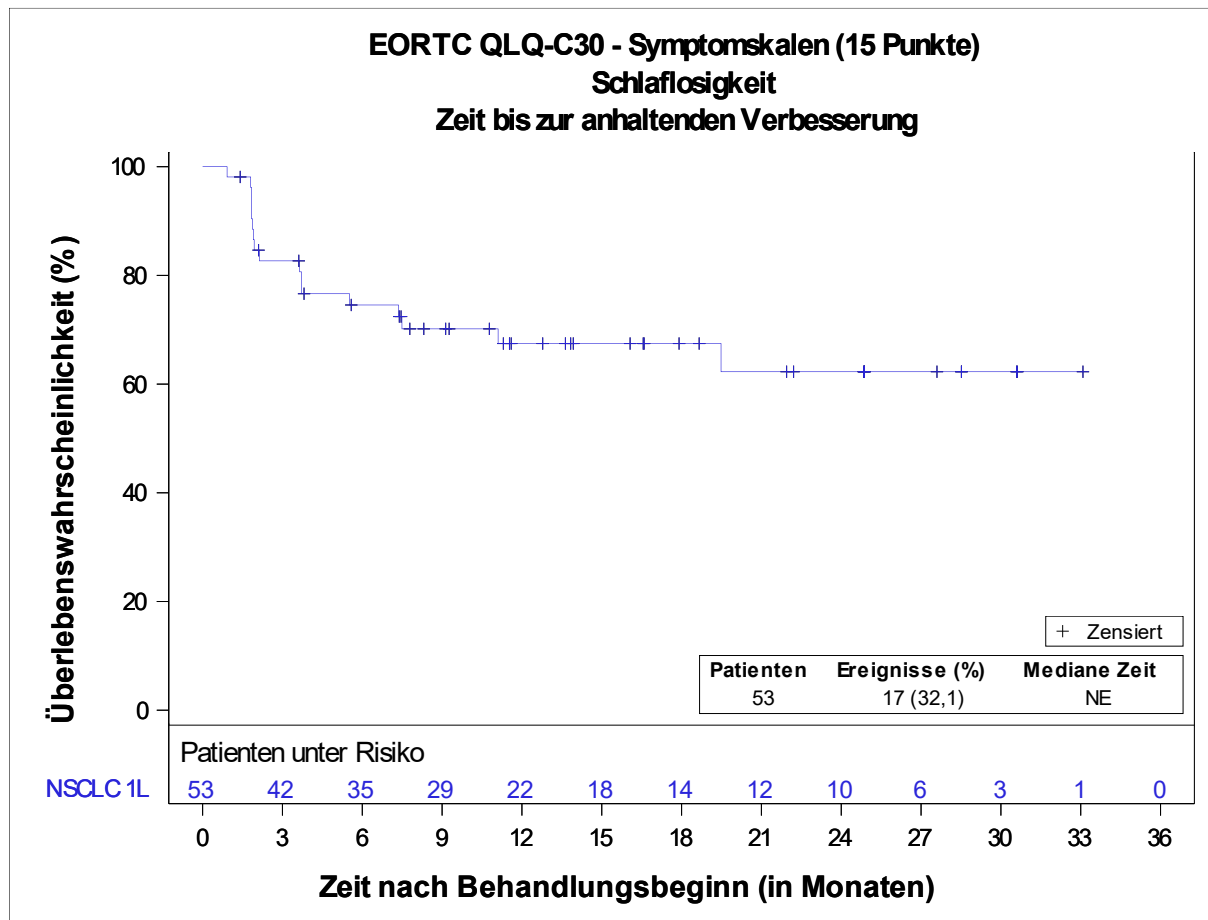


Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

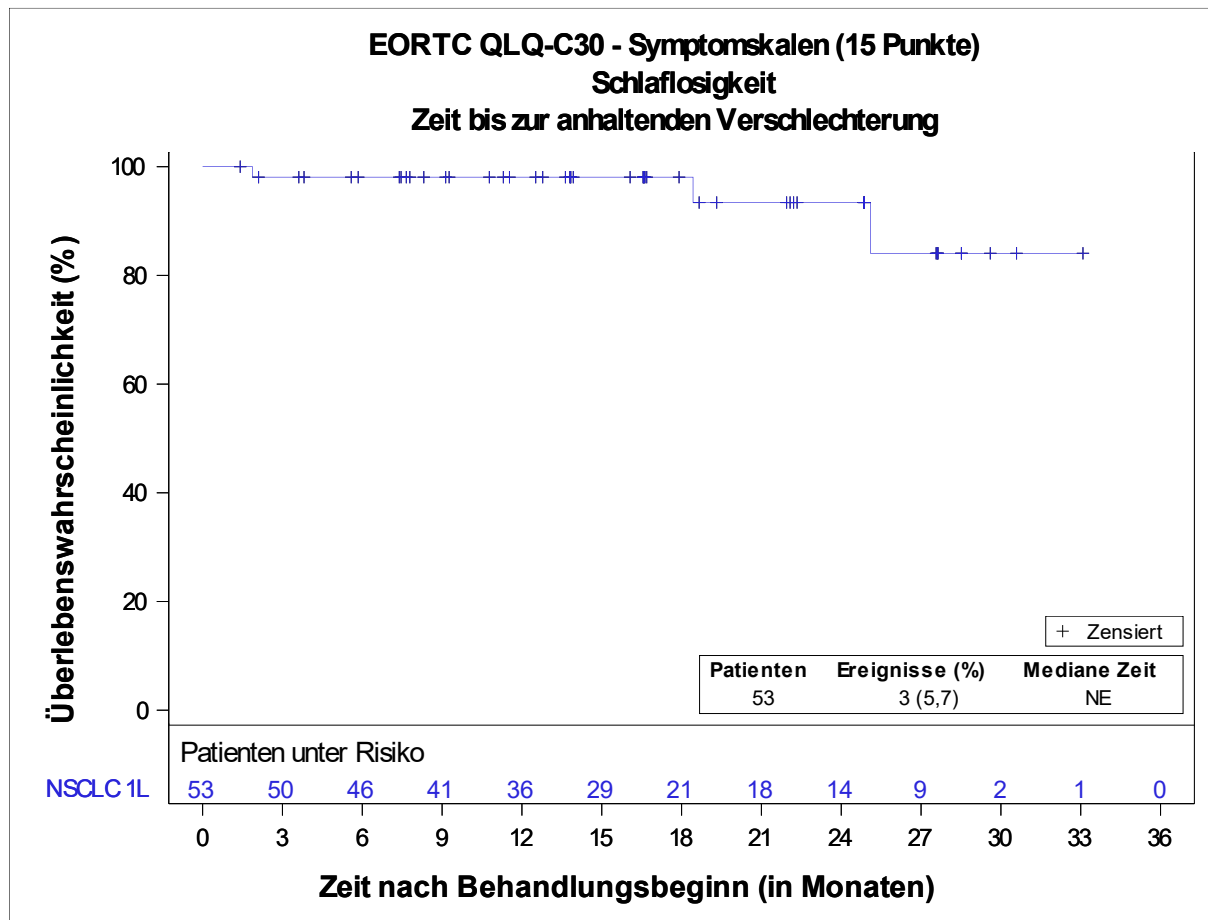


Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

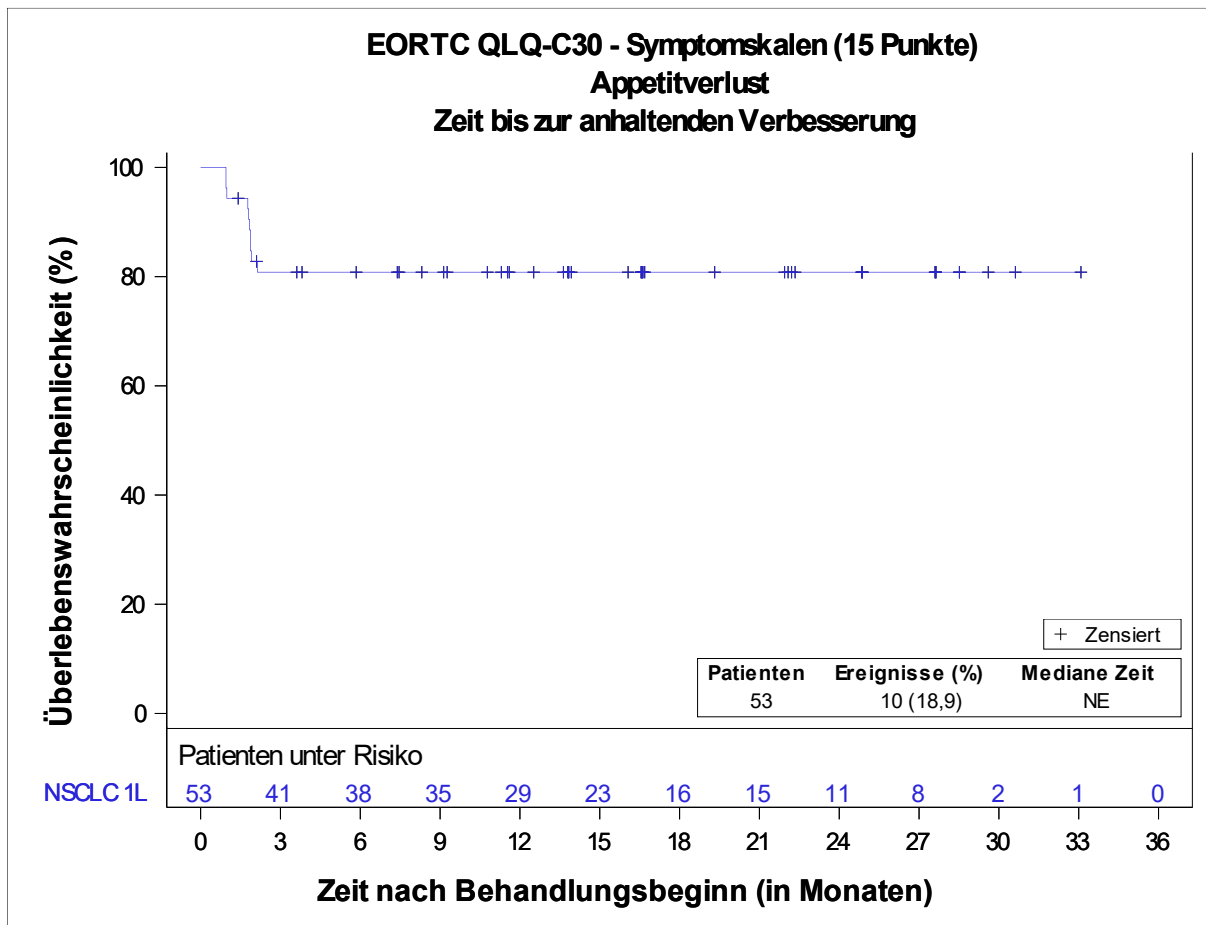


Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

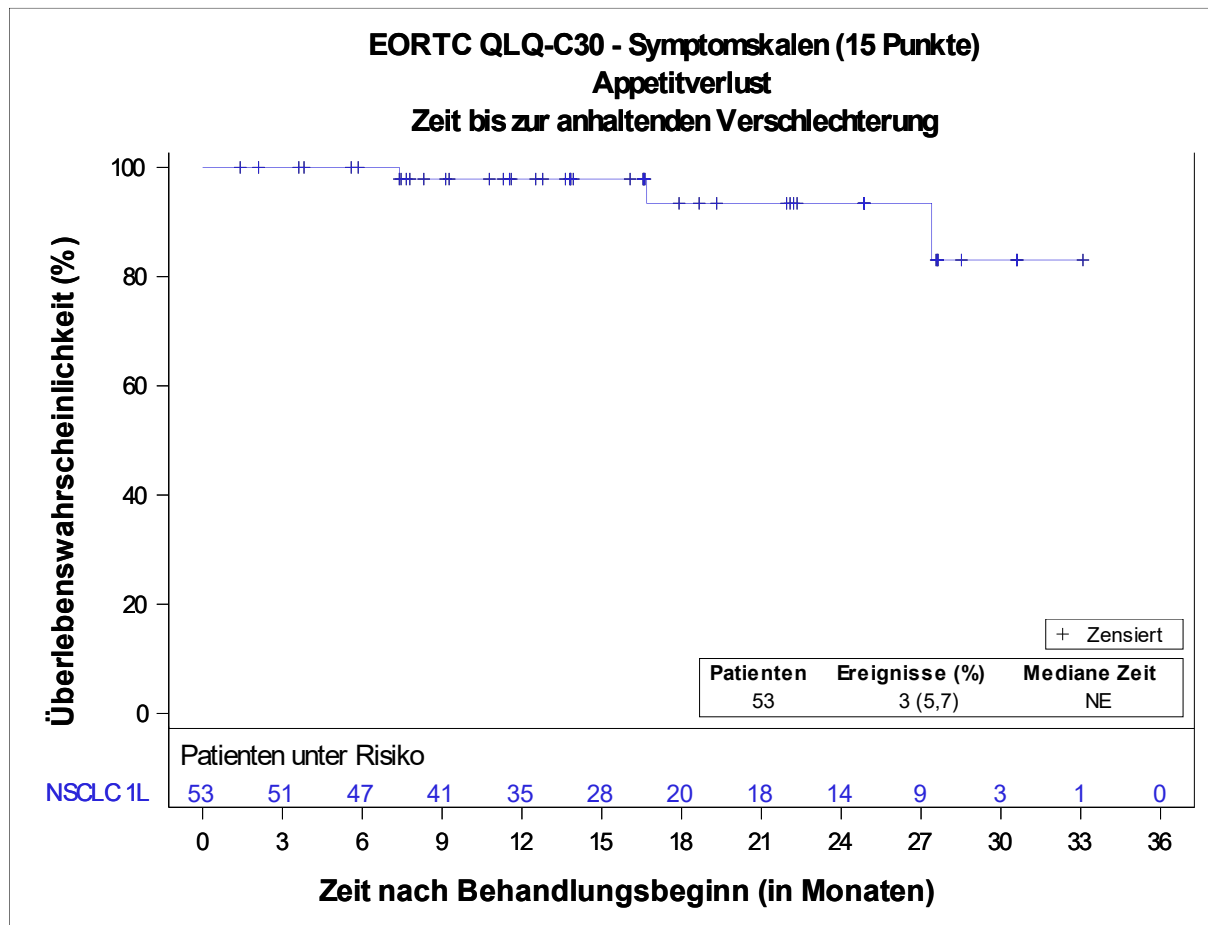


Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

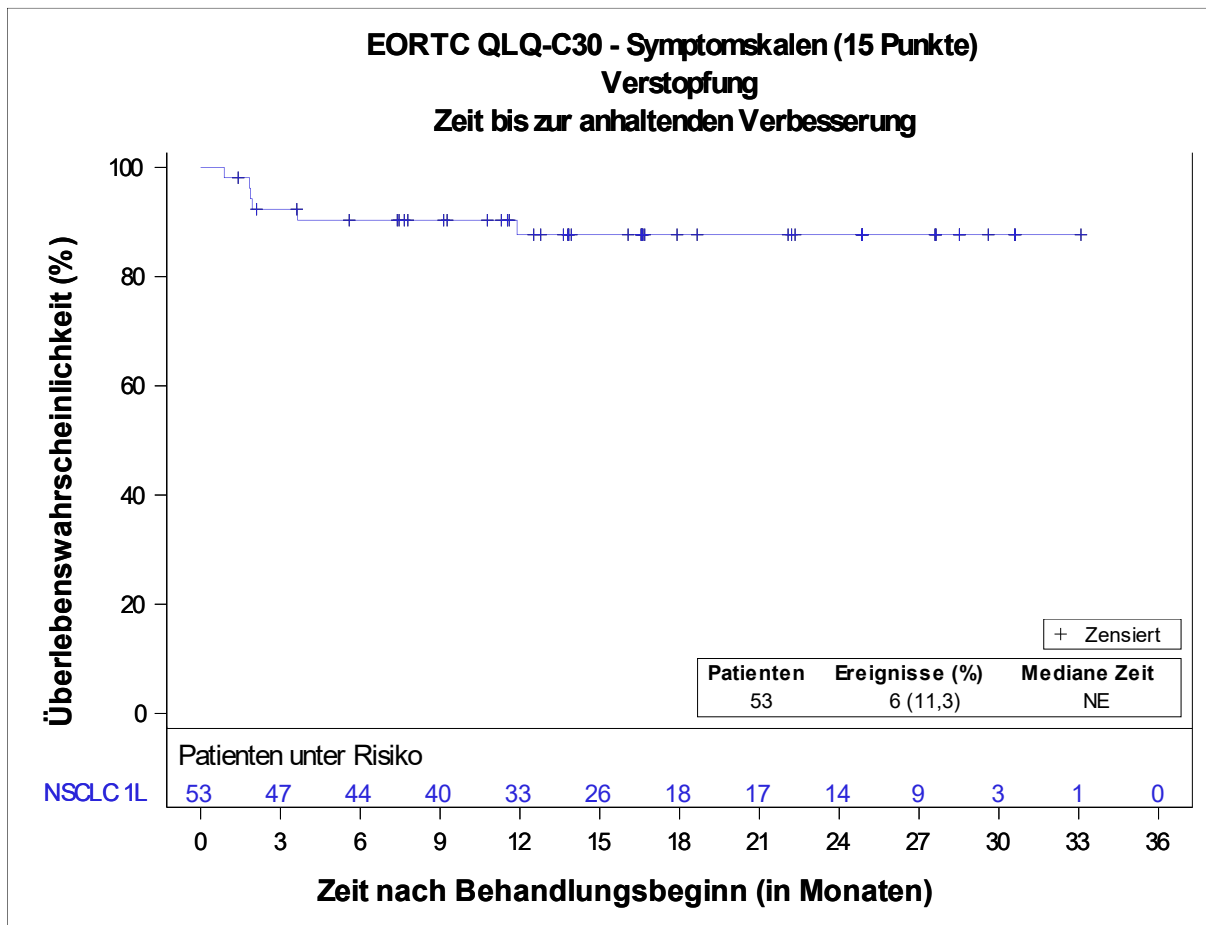


Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

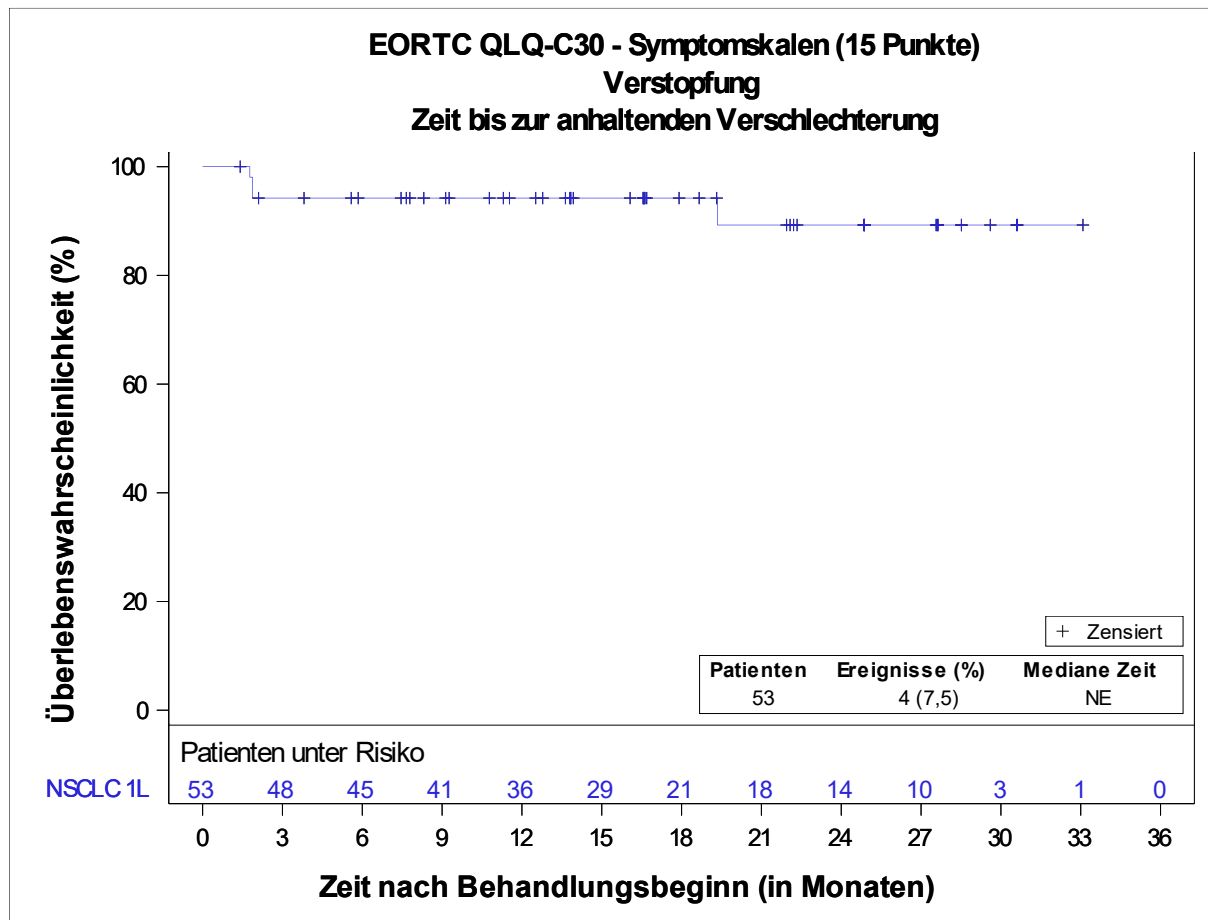


Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

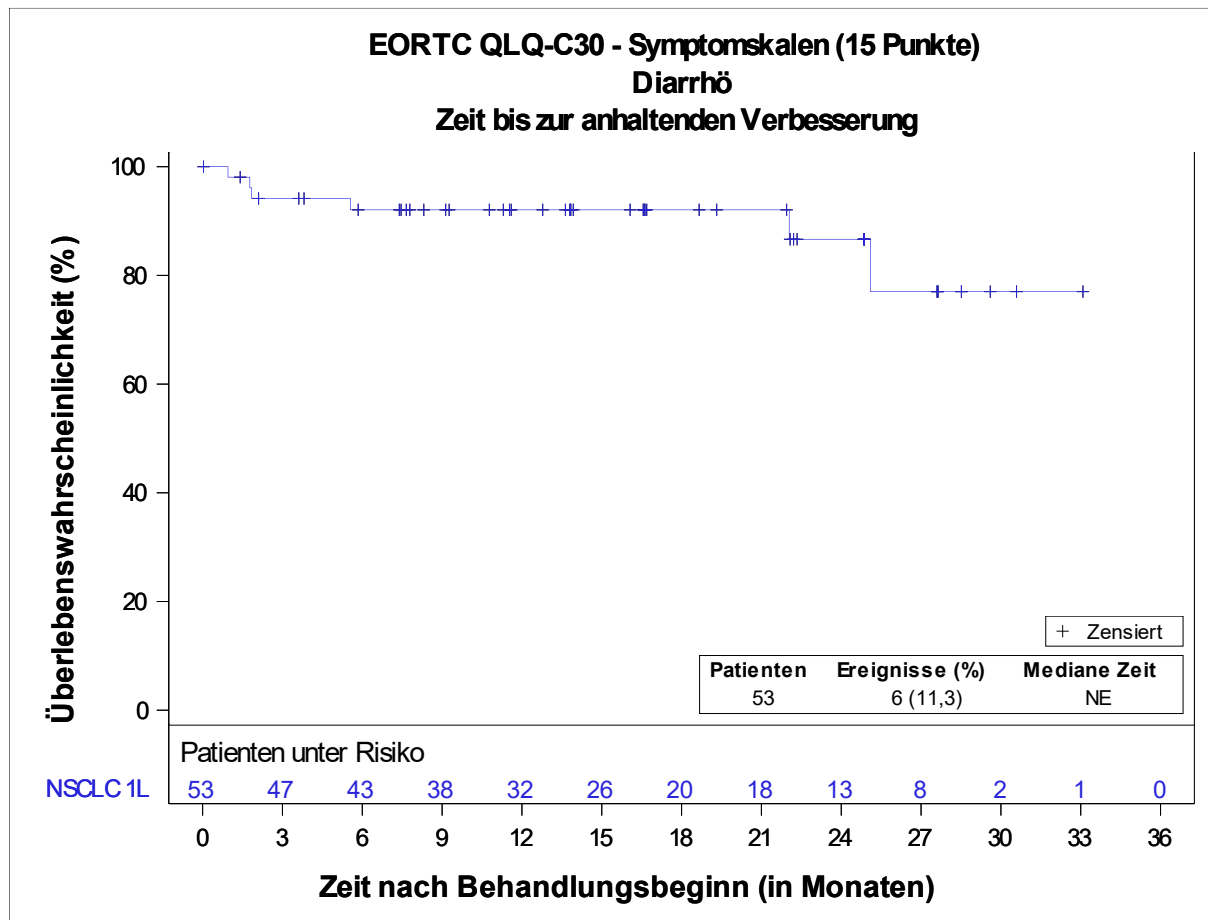


Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

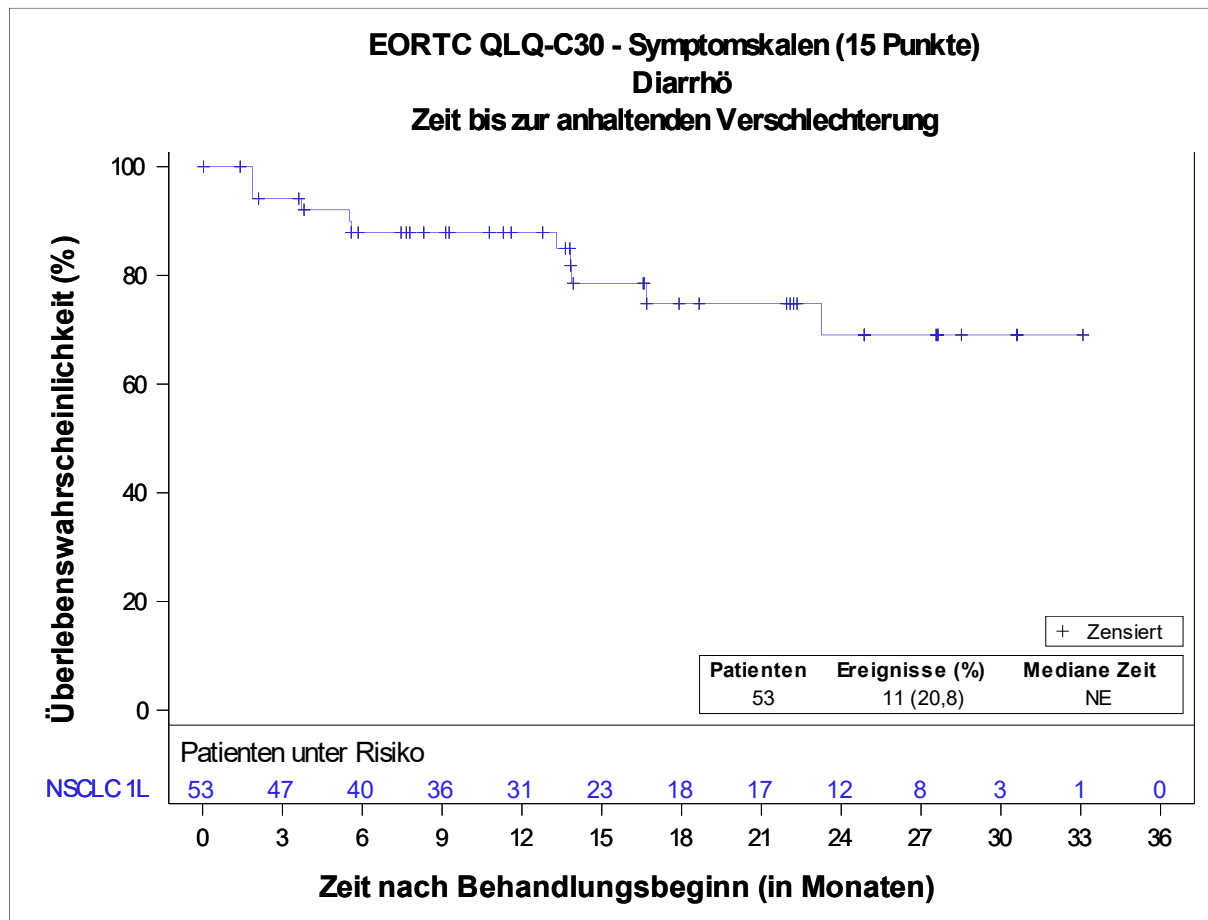


Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-J4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

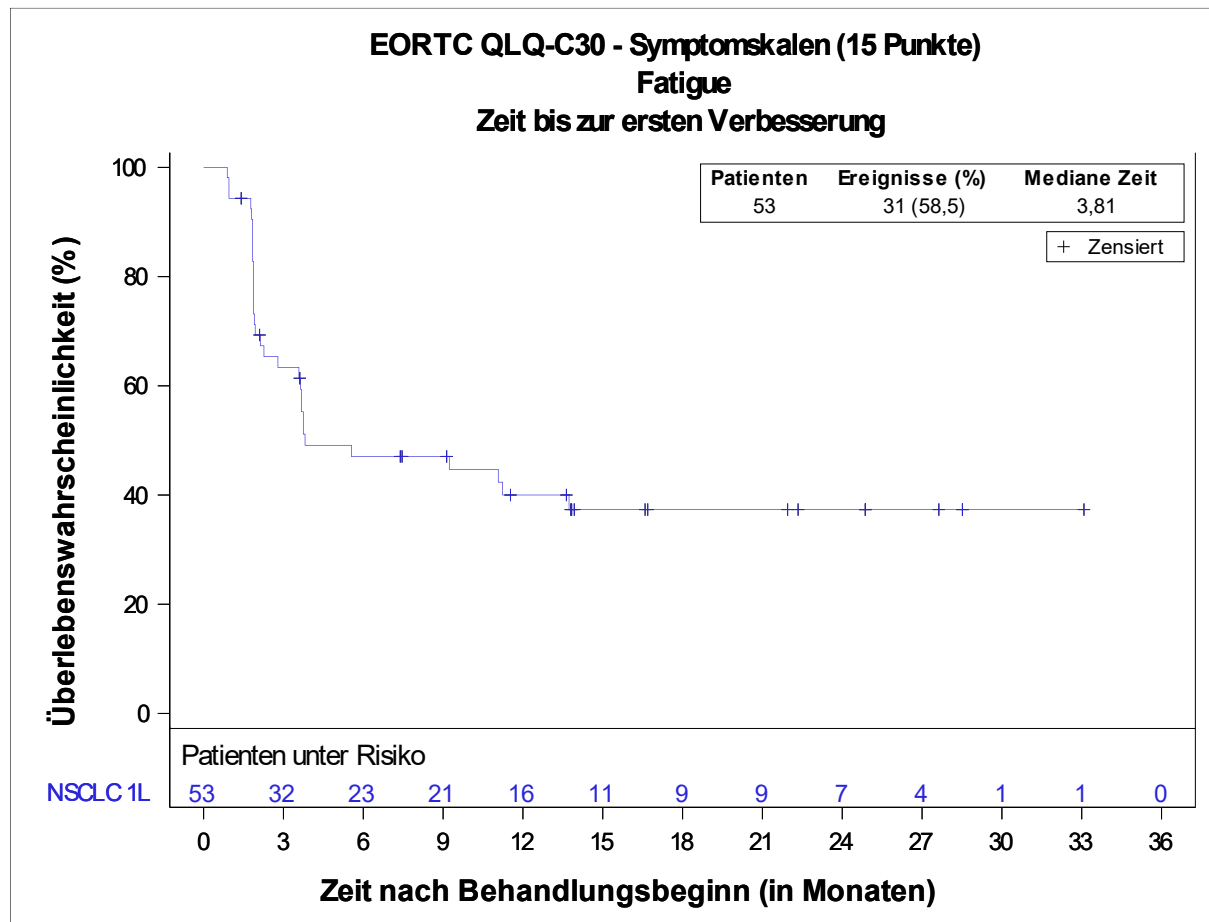


Abbildung 4-91 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

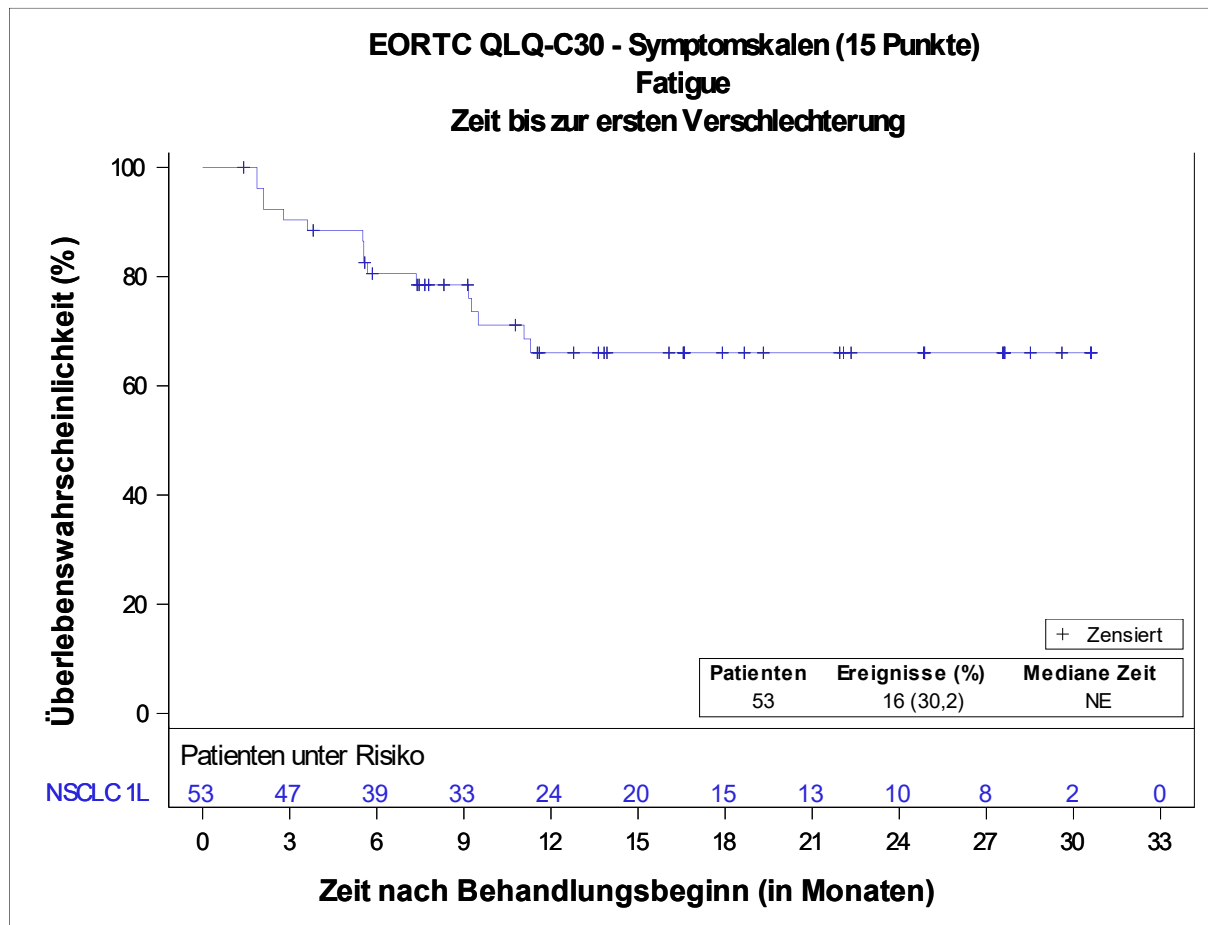


Abbildung 4-92 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

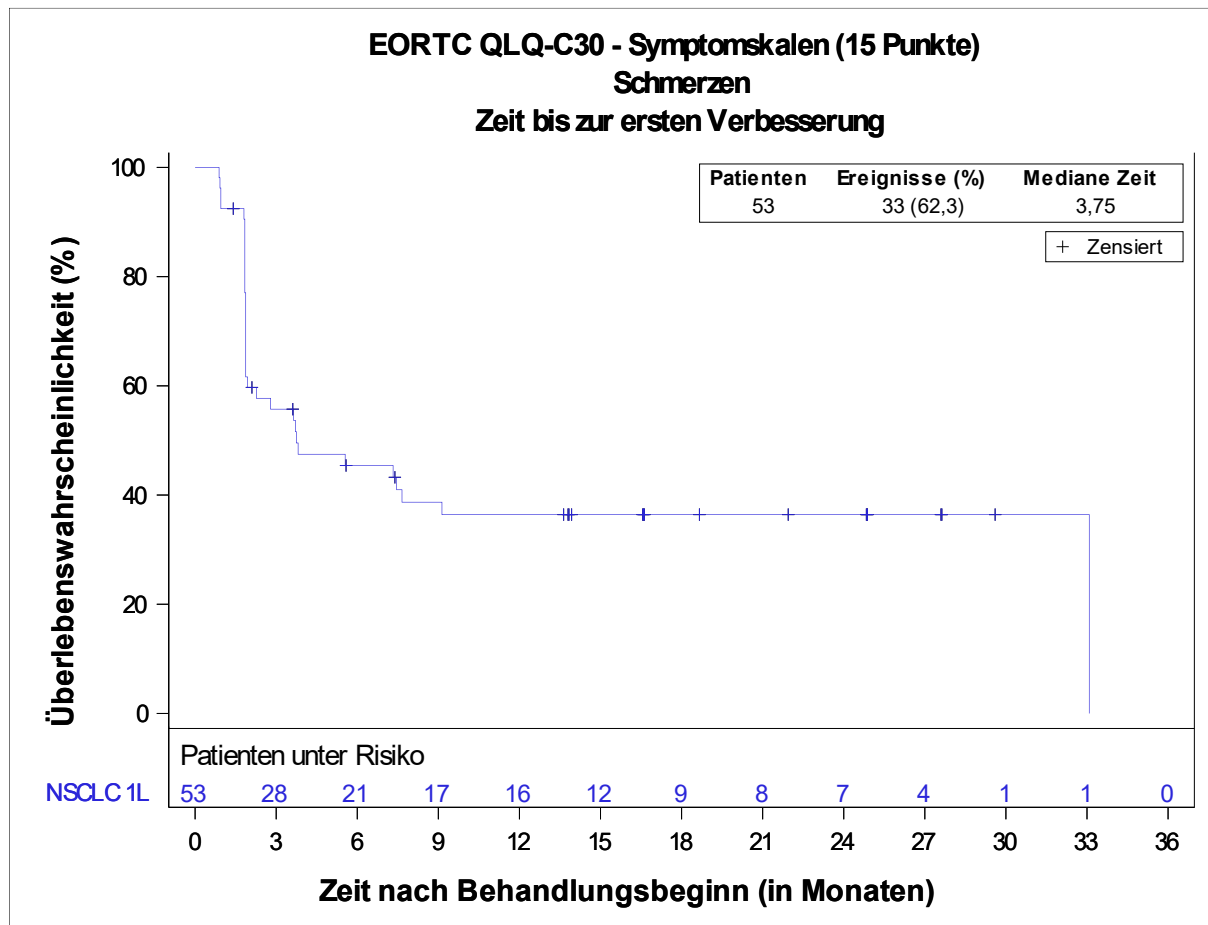


Abbildung 4-93 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

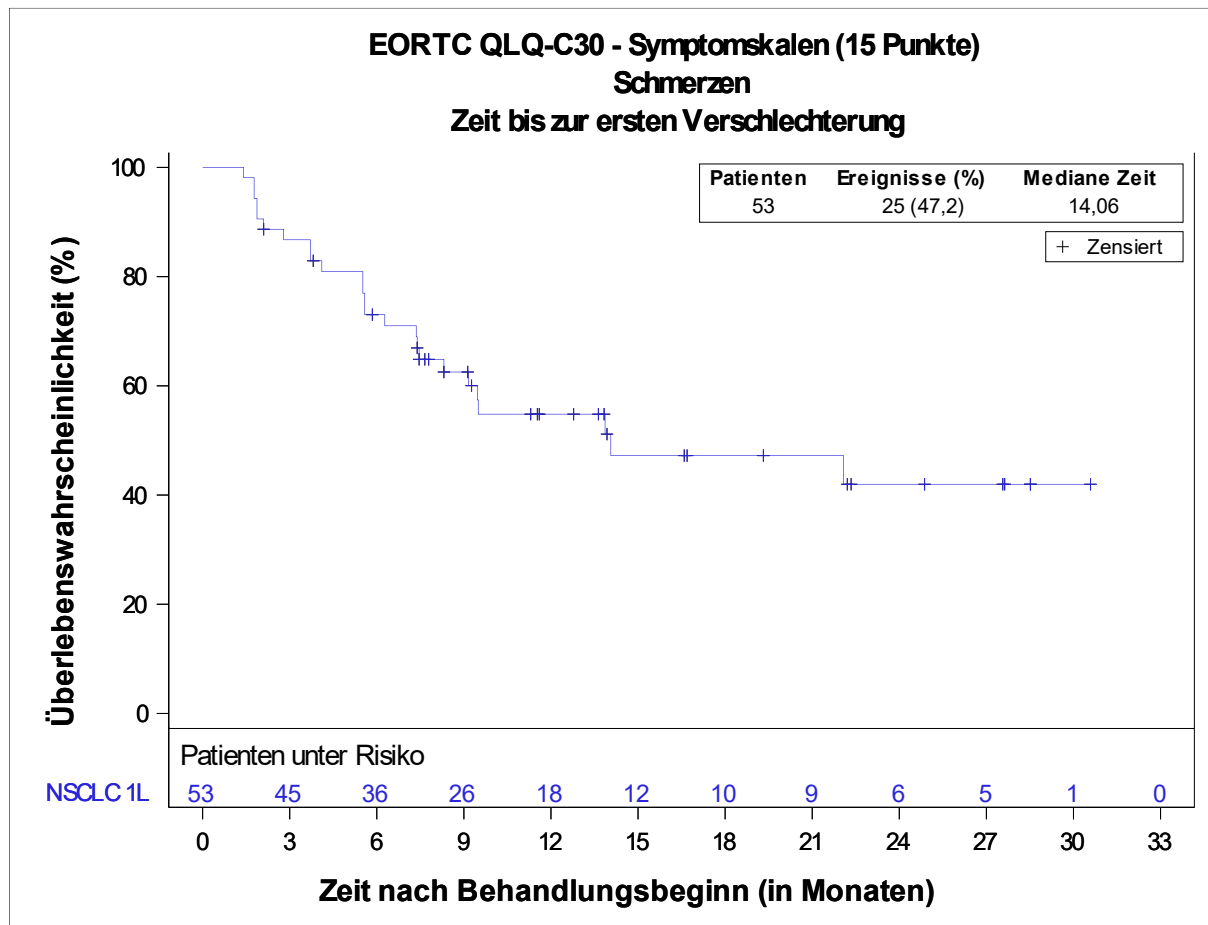


Abbildung 4-94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

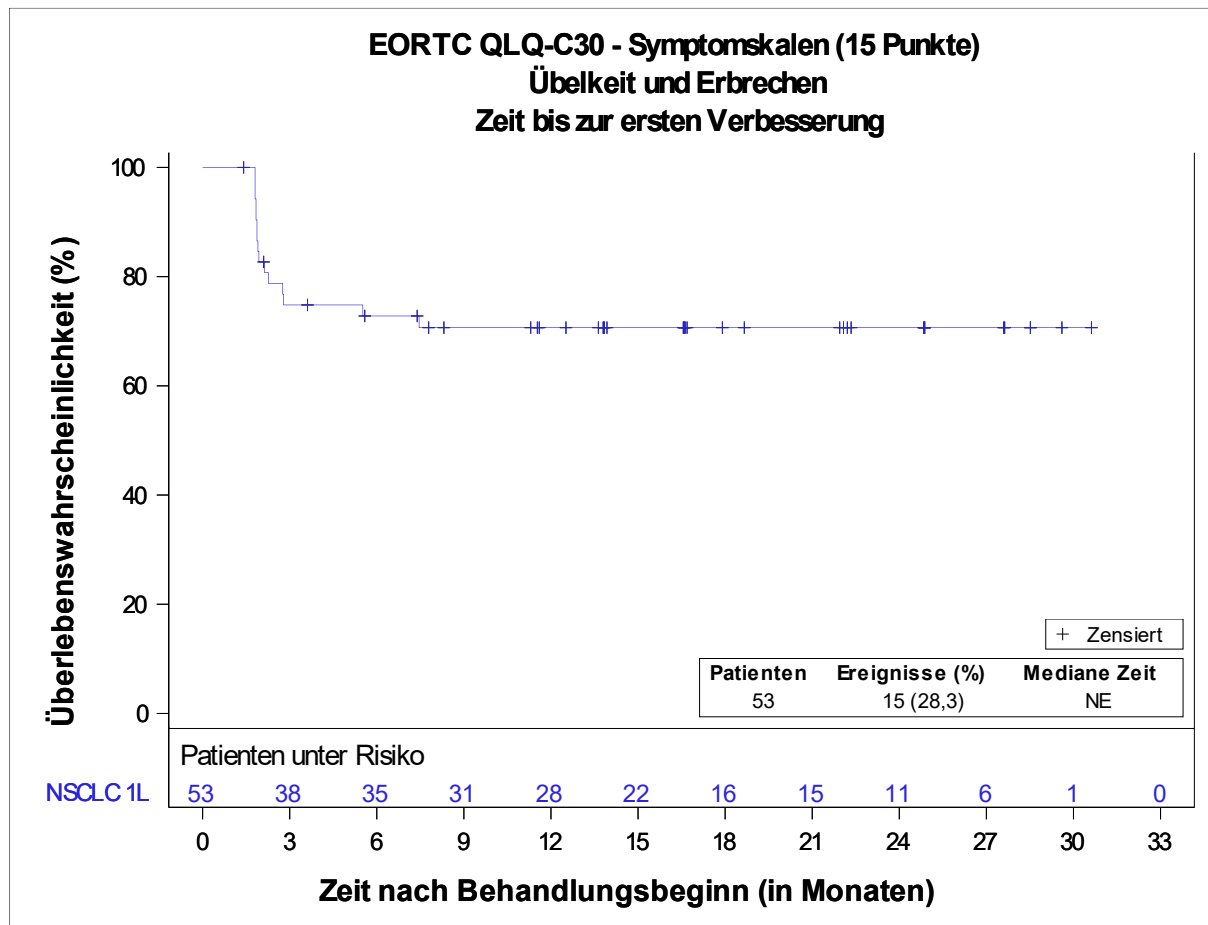


Abbildung 4-95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

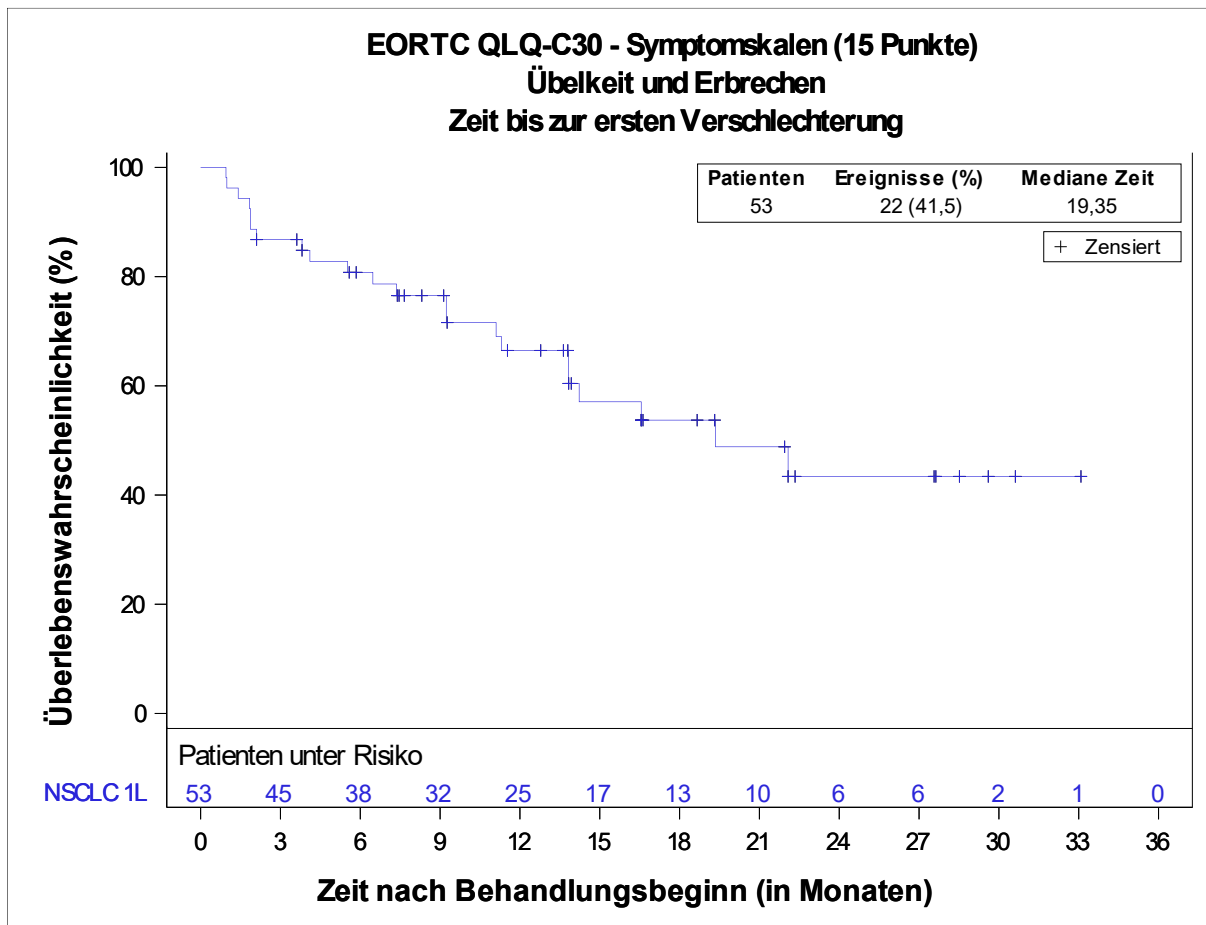


Abbildung 4-96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

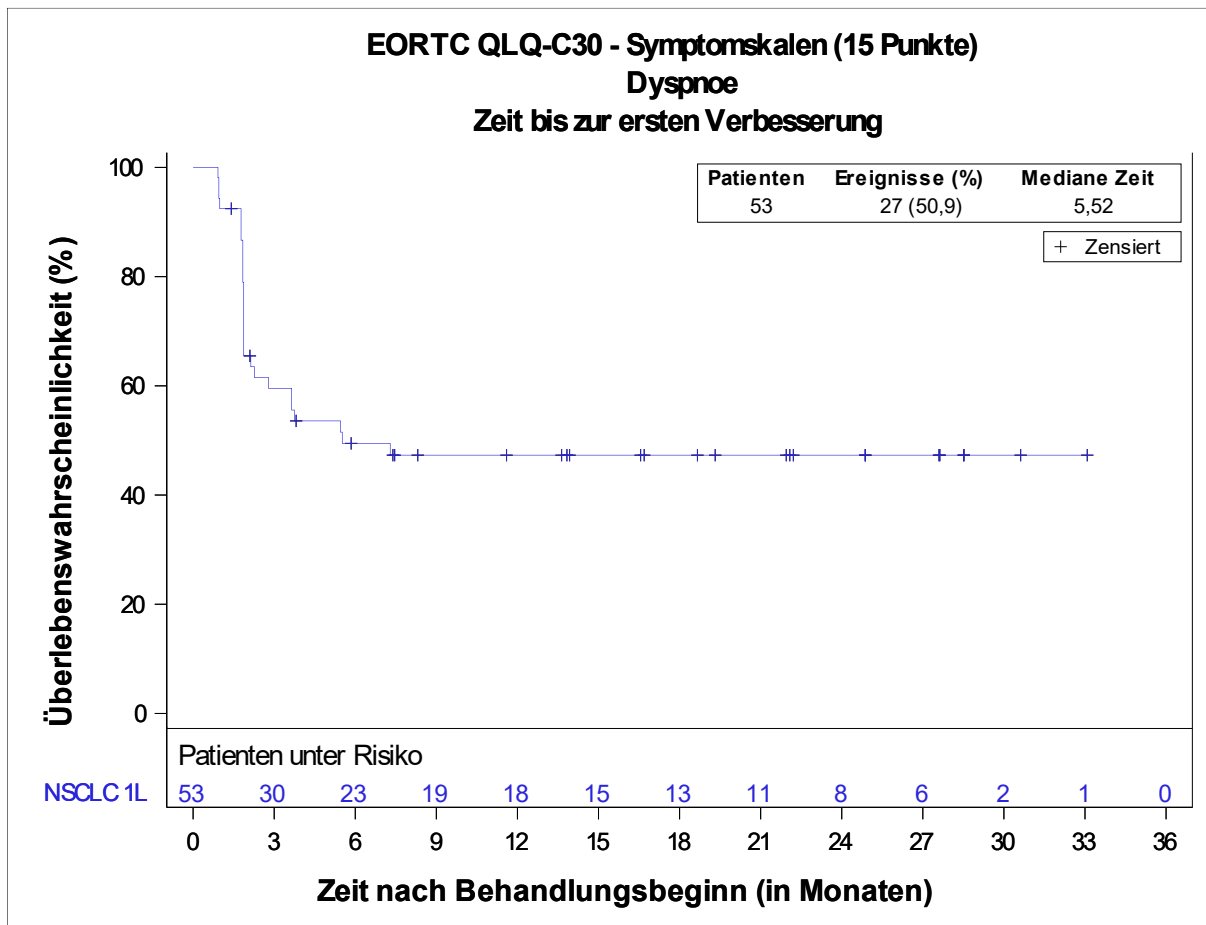


Abbildung 4-97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

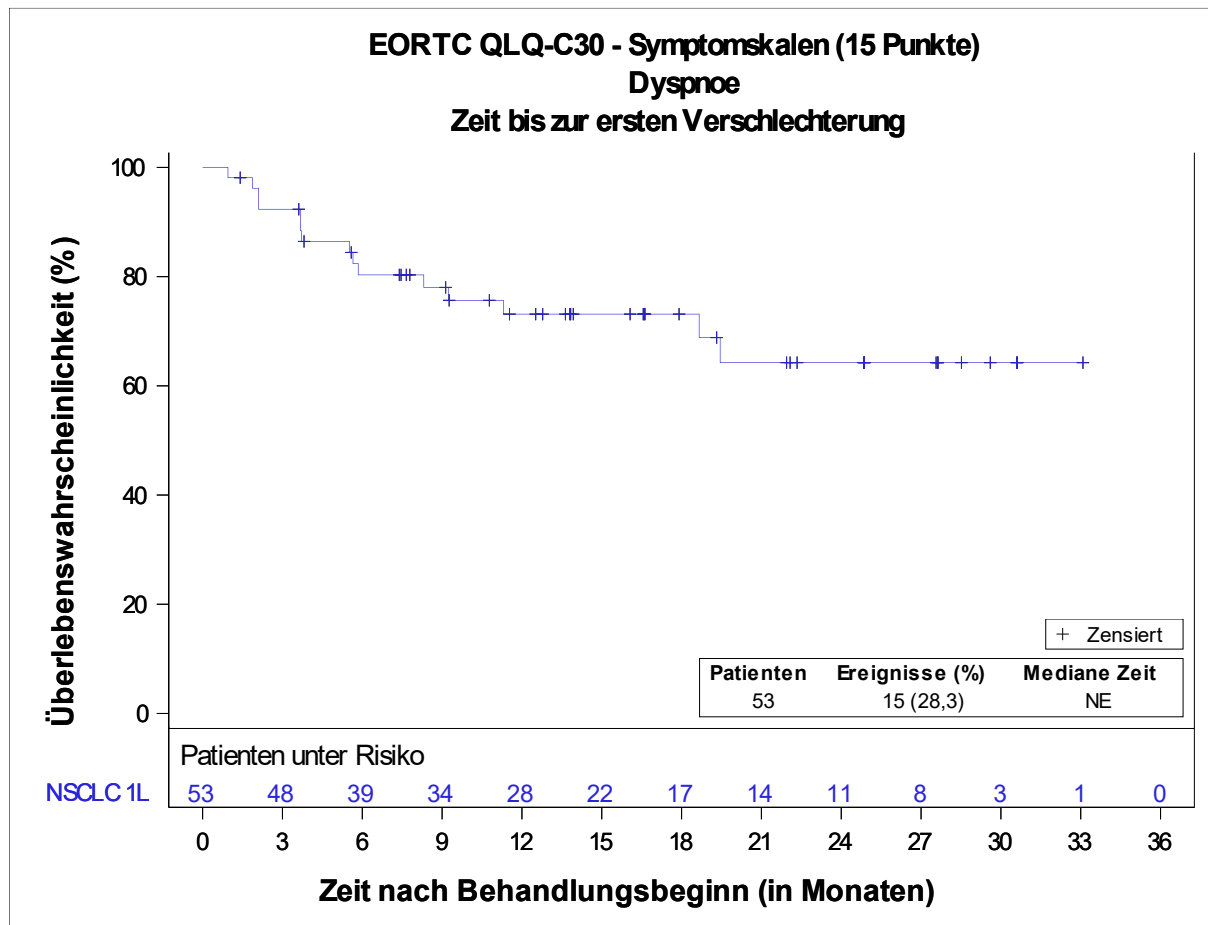


Abbildung 4-98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

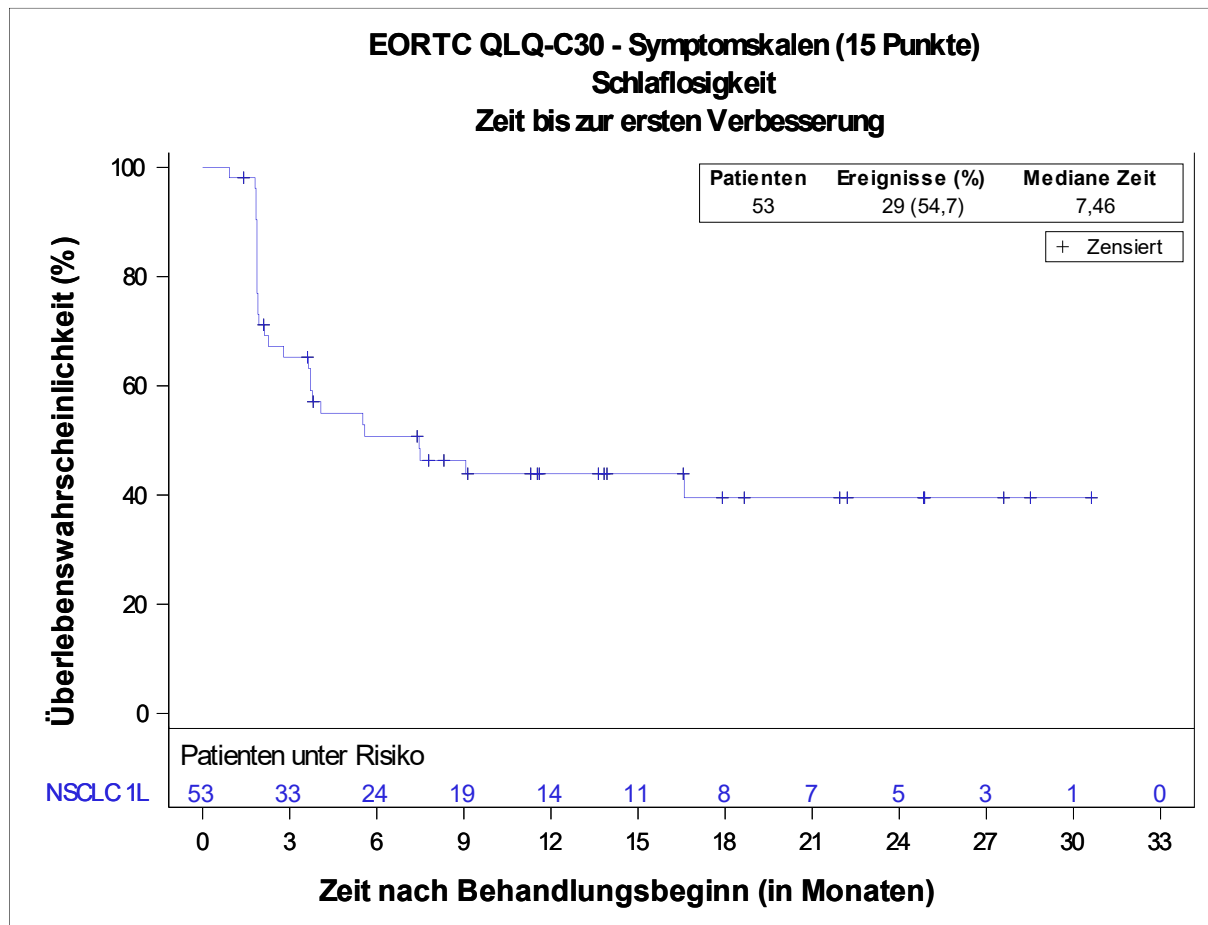


Abbildung 4-99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

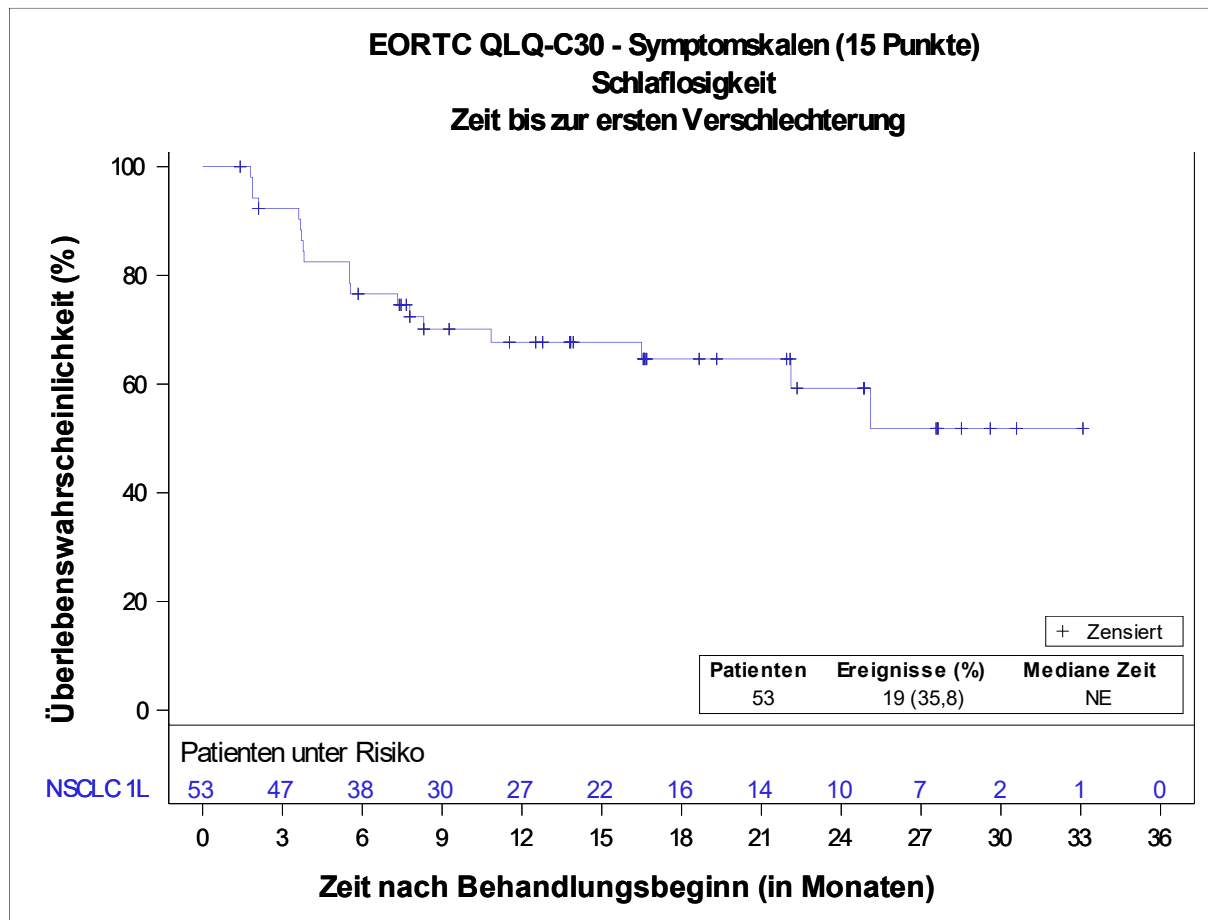


Abbildung 4-100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

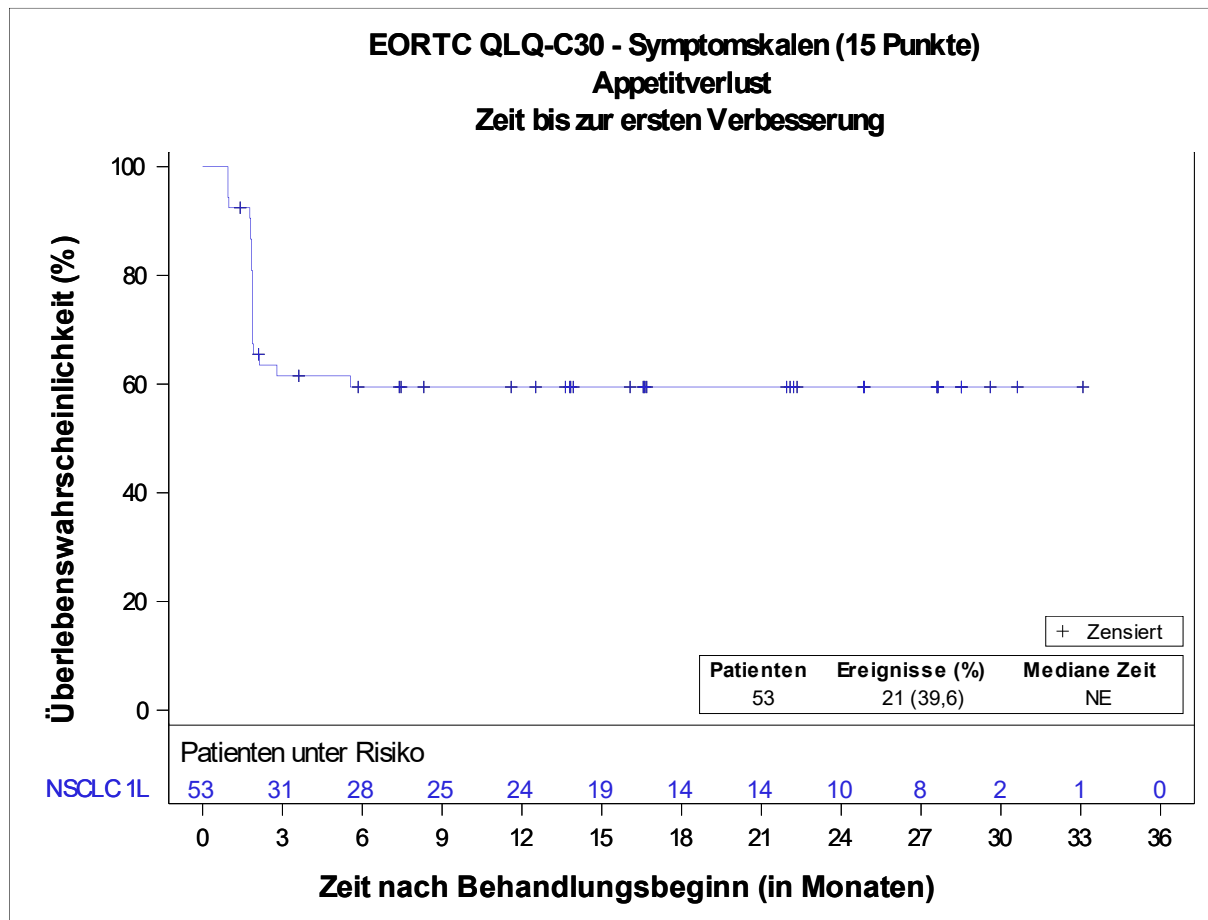


Abbildung 4-101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

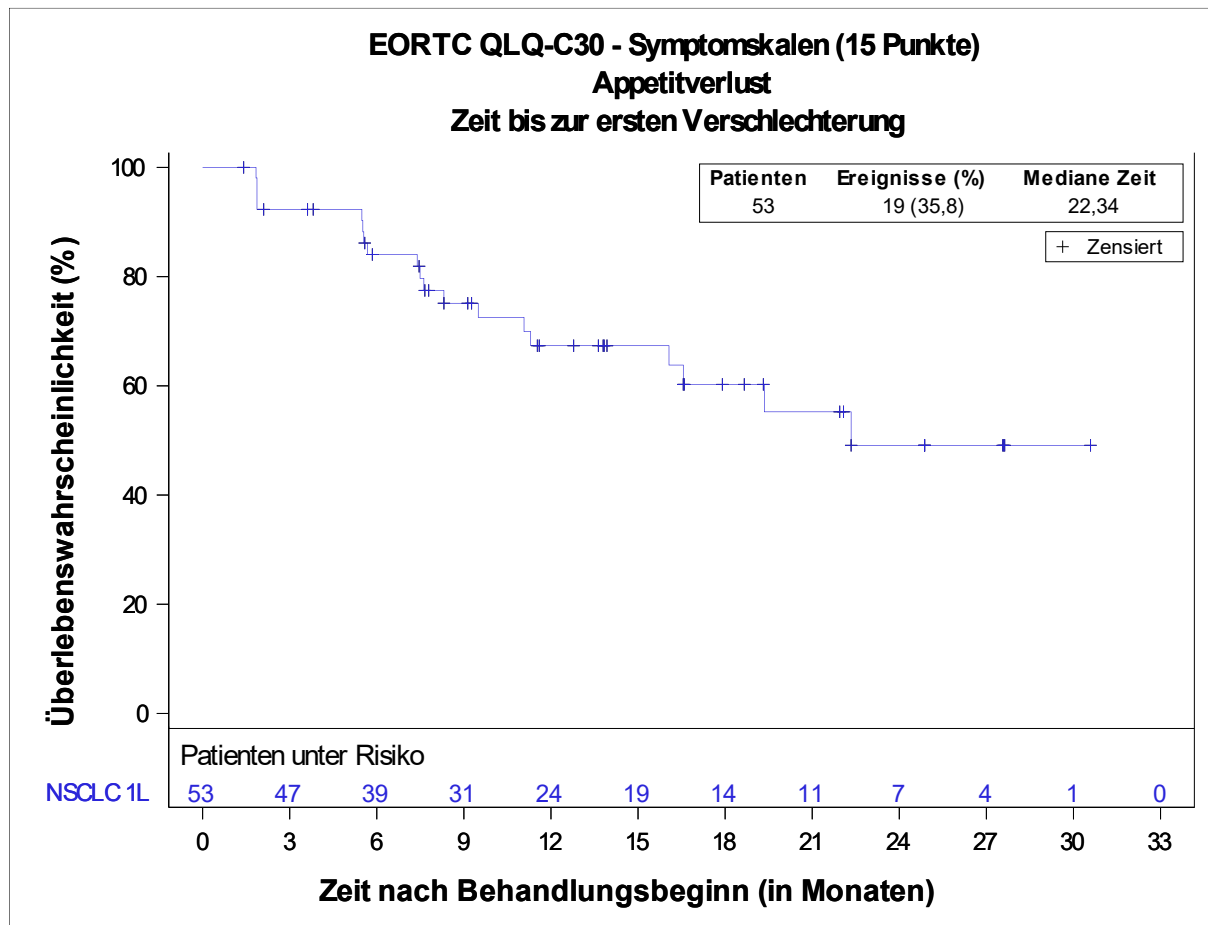


Abbildung 4-102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

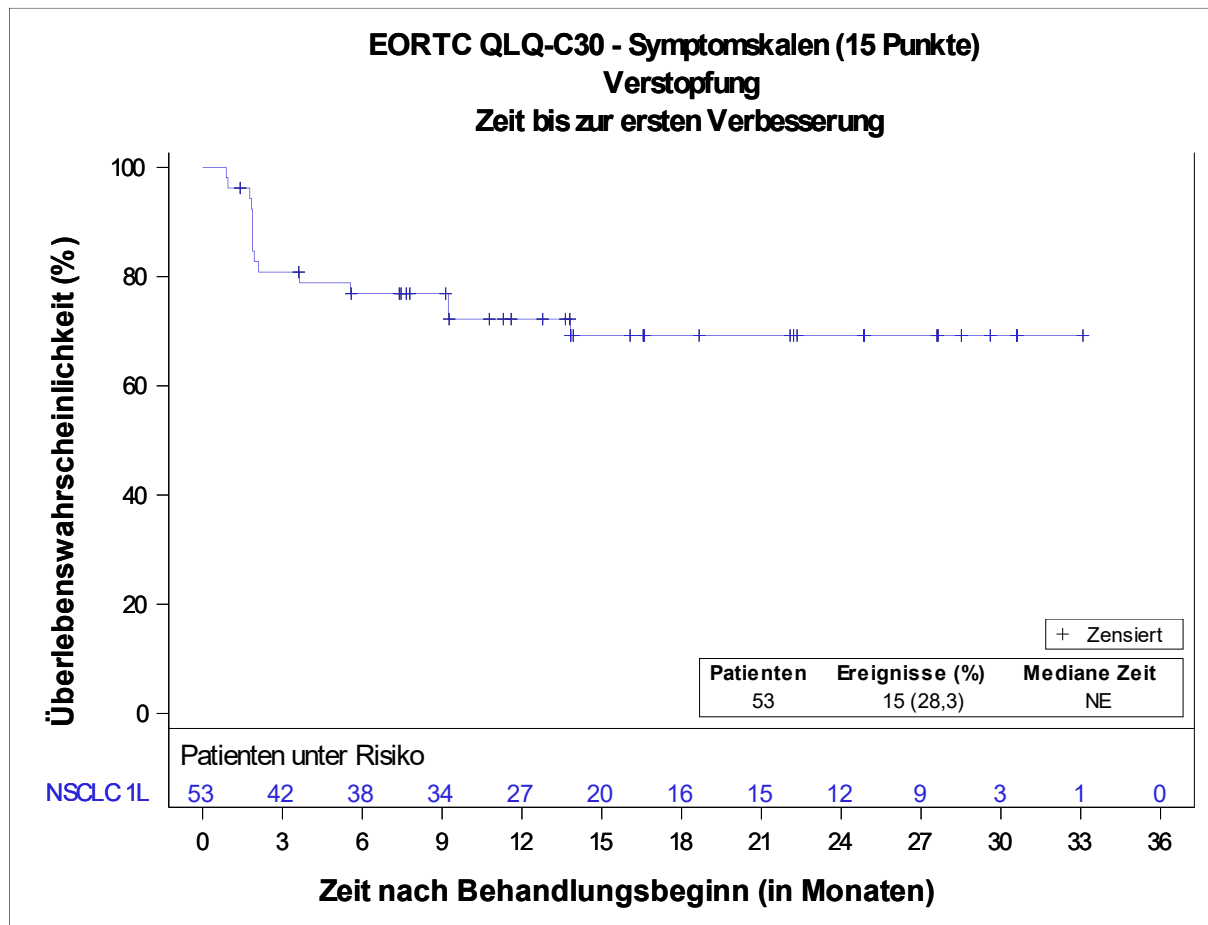


Abbildung 4-103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

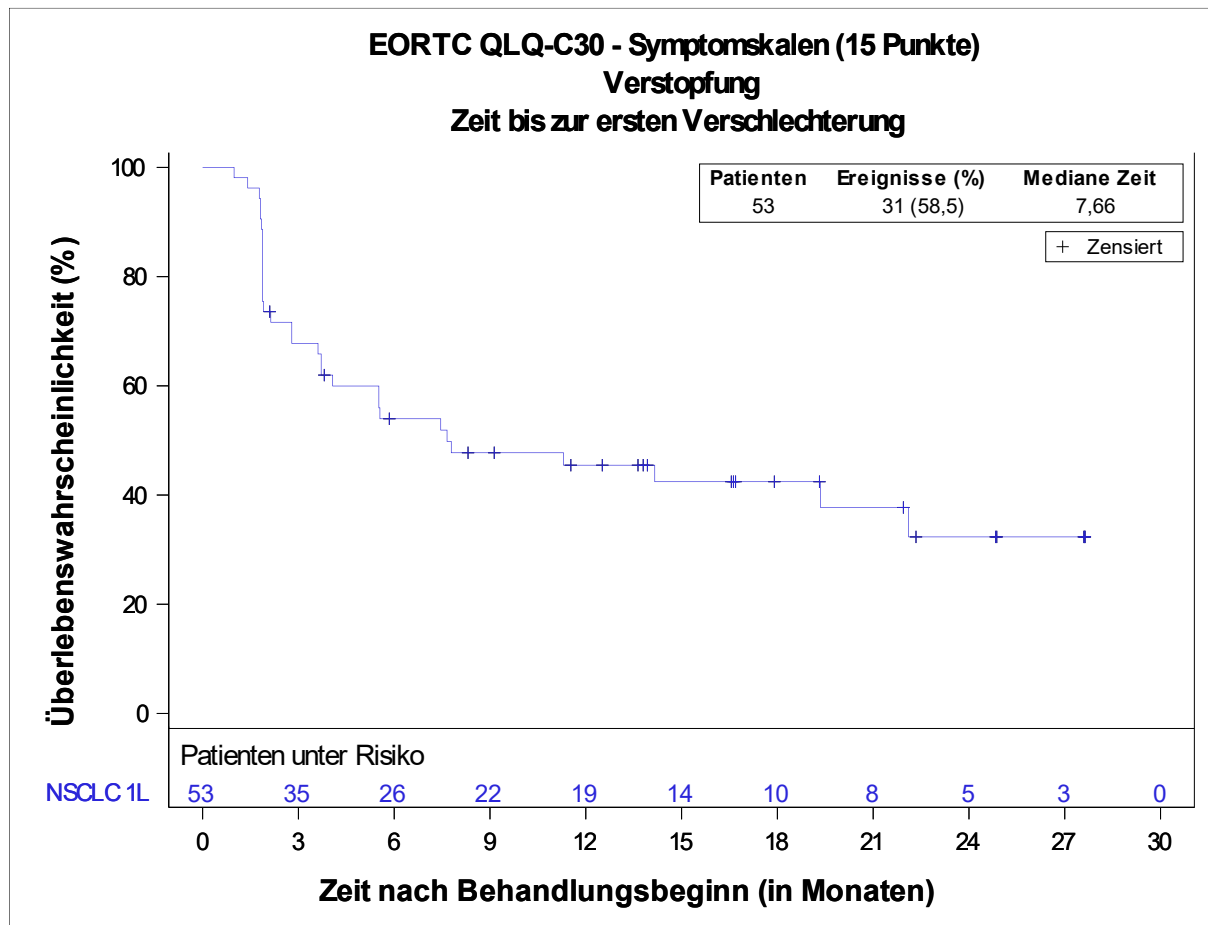


Abbildung 4-104 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

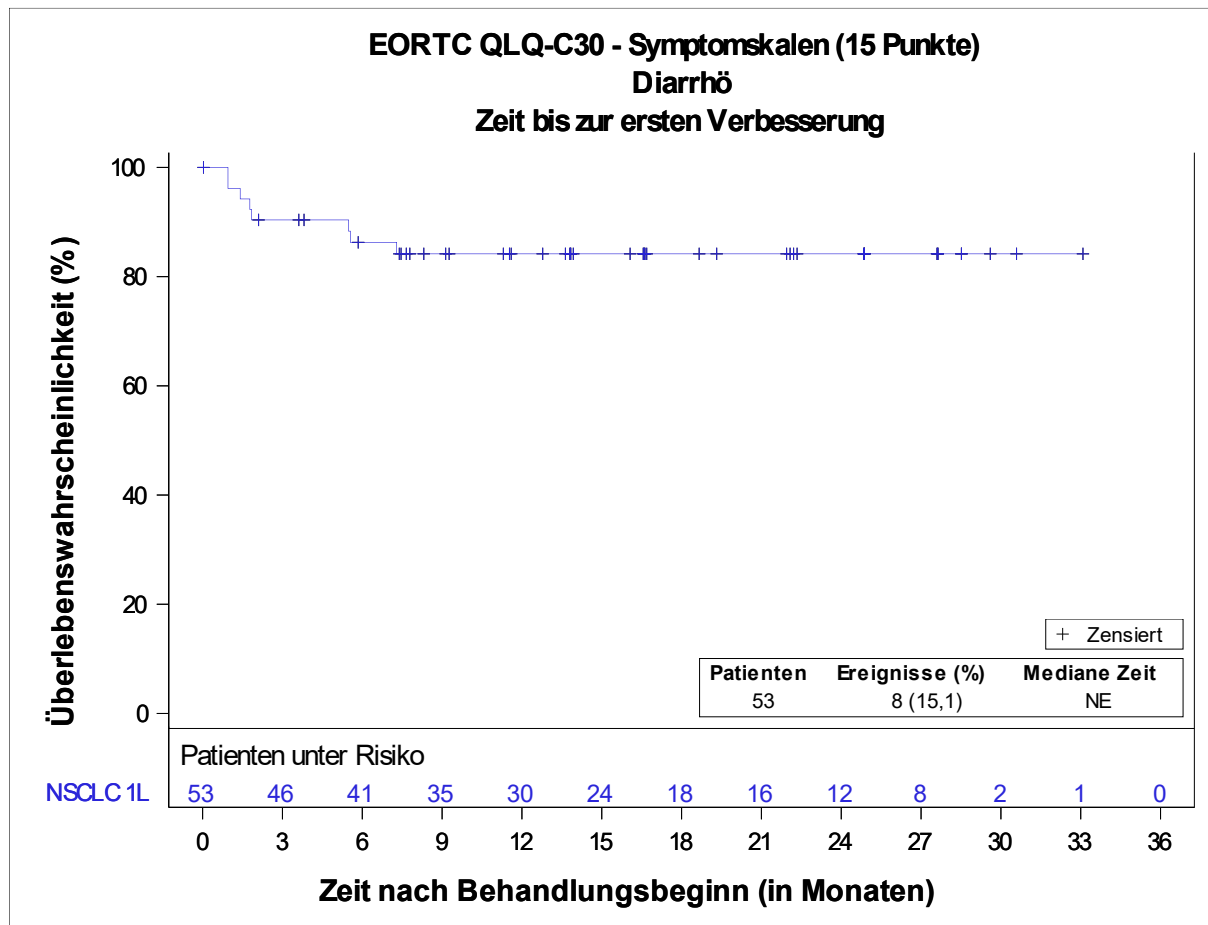


Abbildung 4-105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

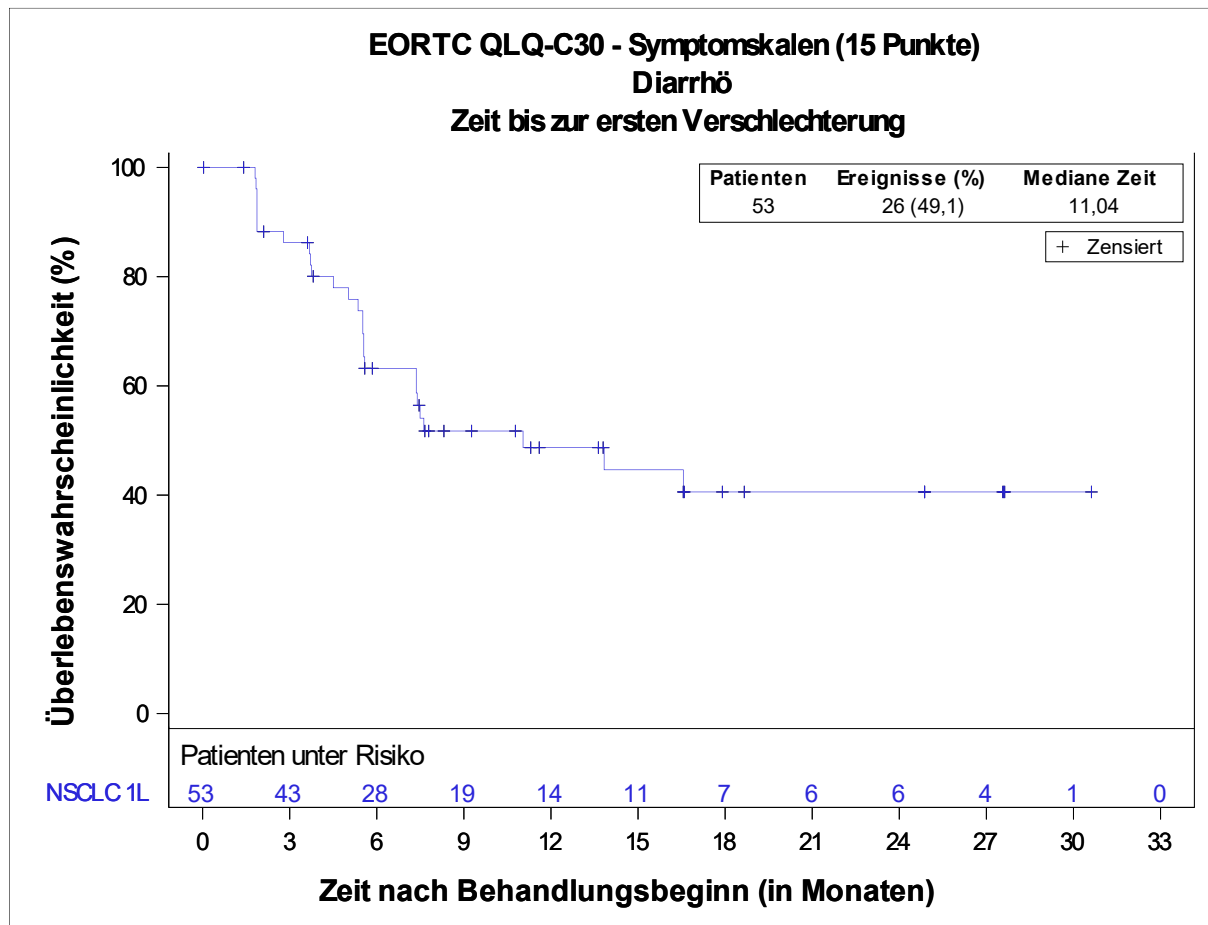


Abbildung 4-106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-J5: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung basierend auf der MID von 15 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analysen) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

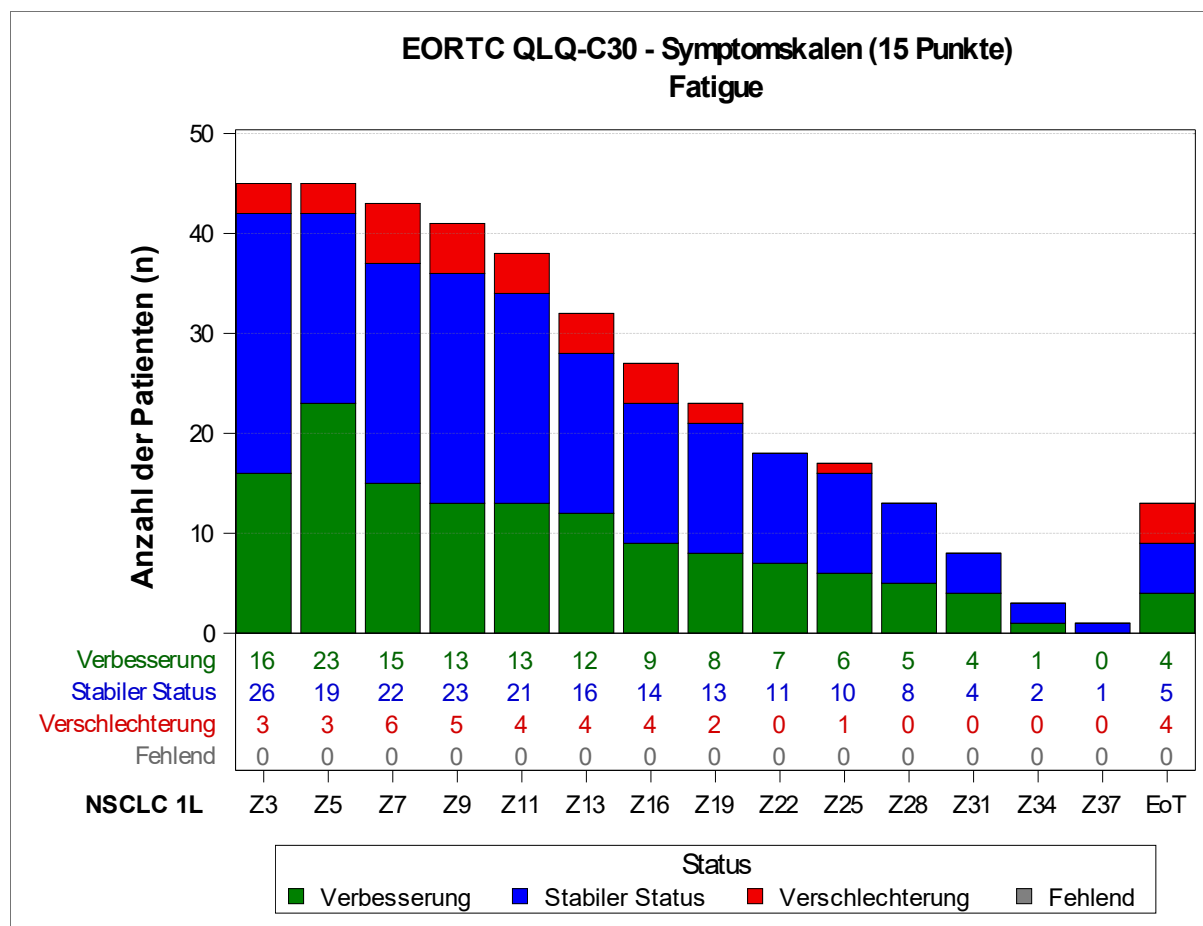


Abbildung 4-107 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

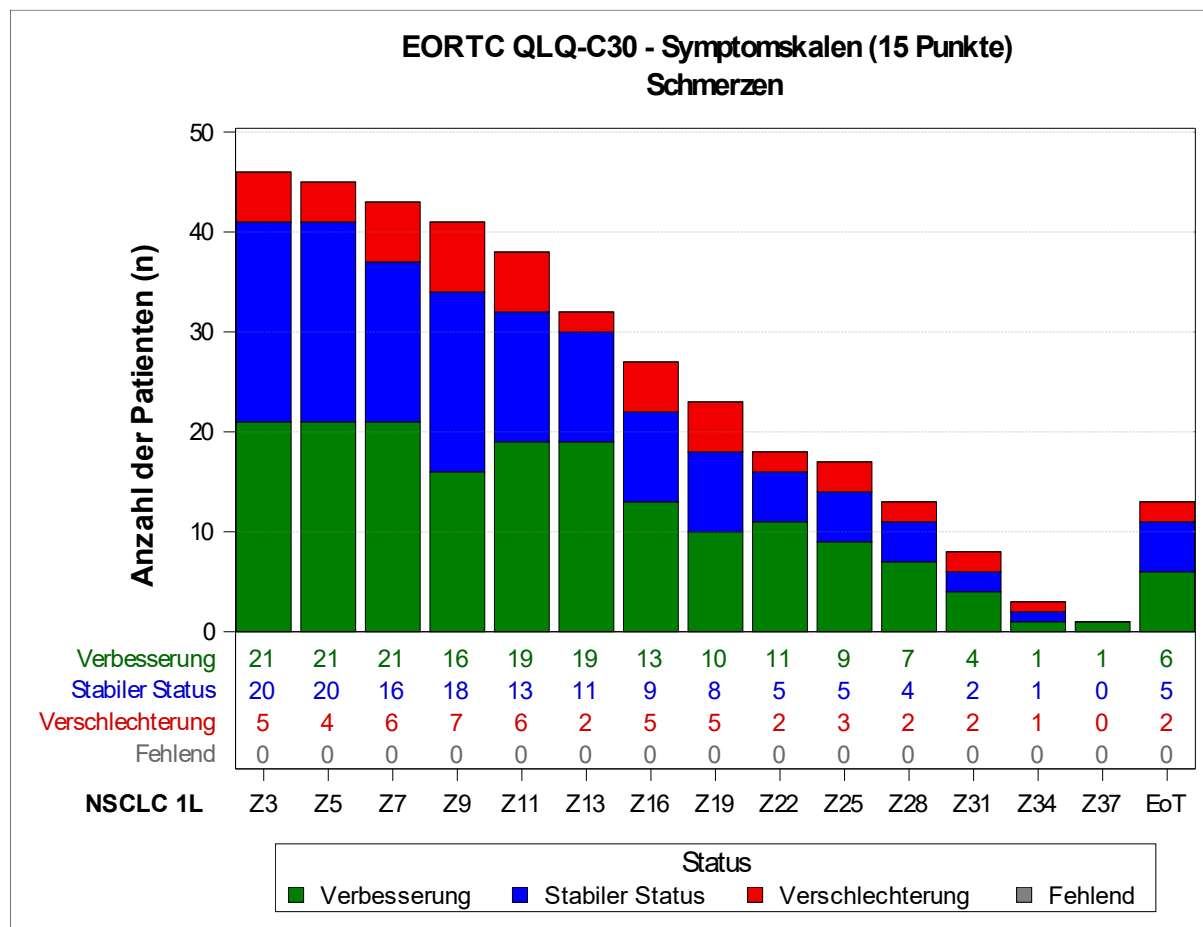


Abbildung 4-108 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

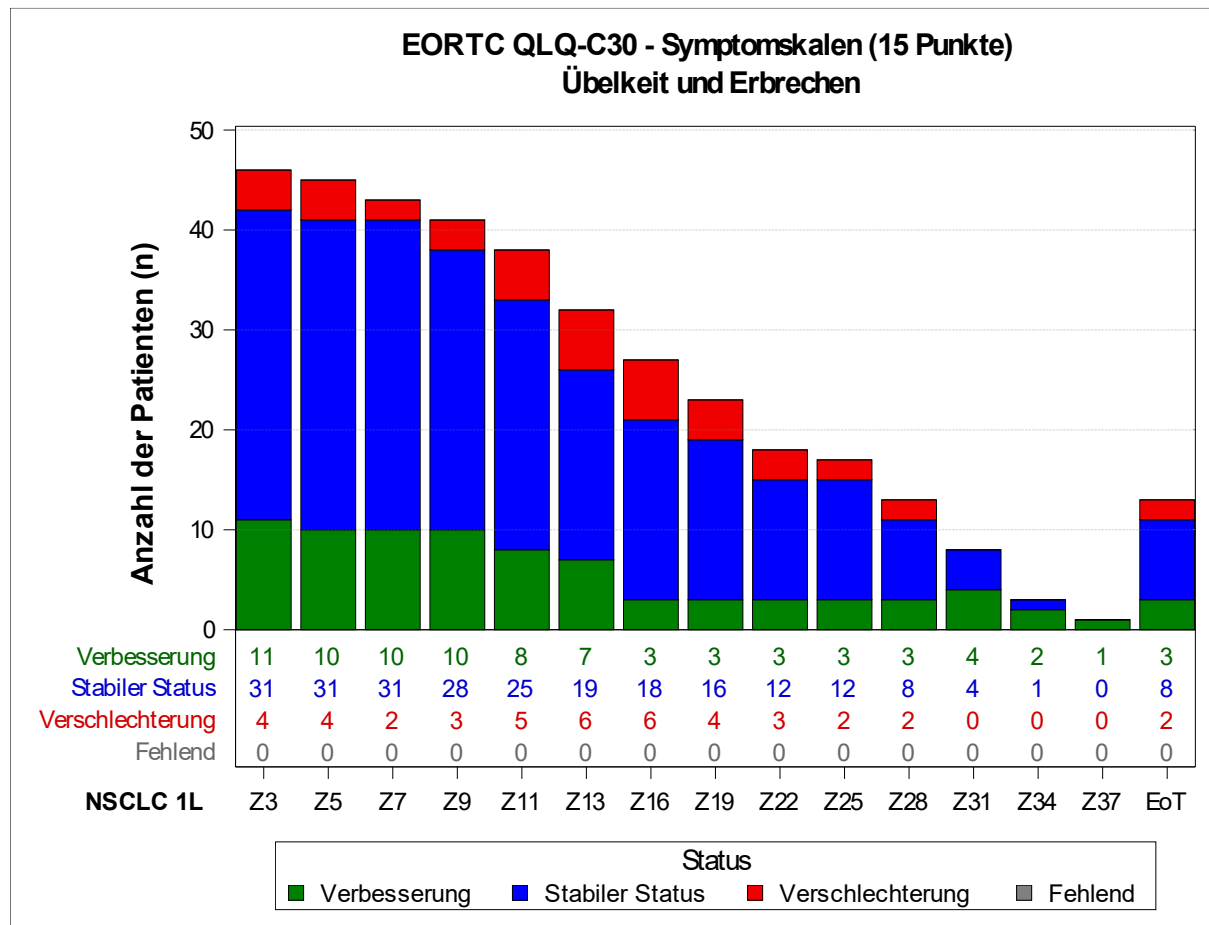


Abbildung 4-109 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

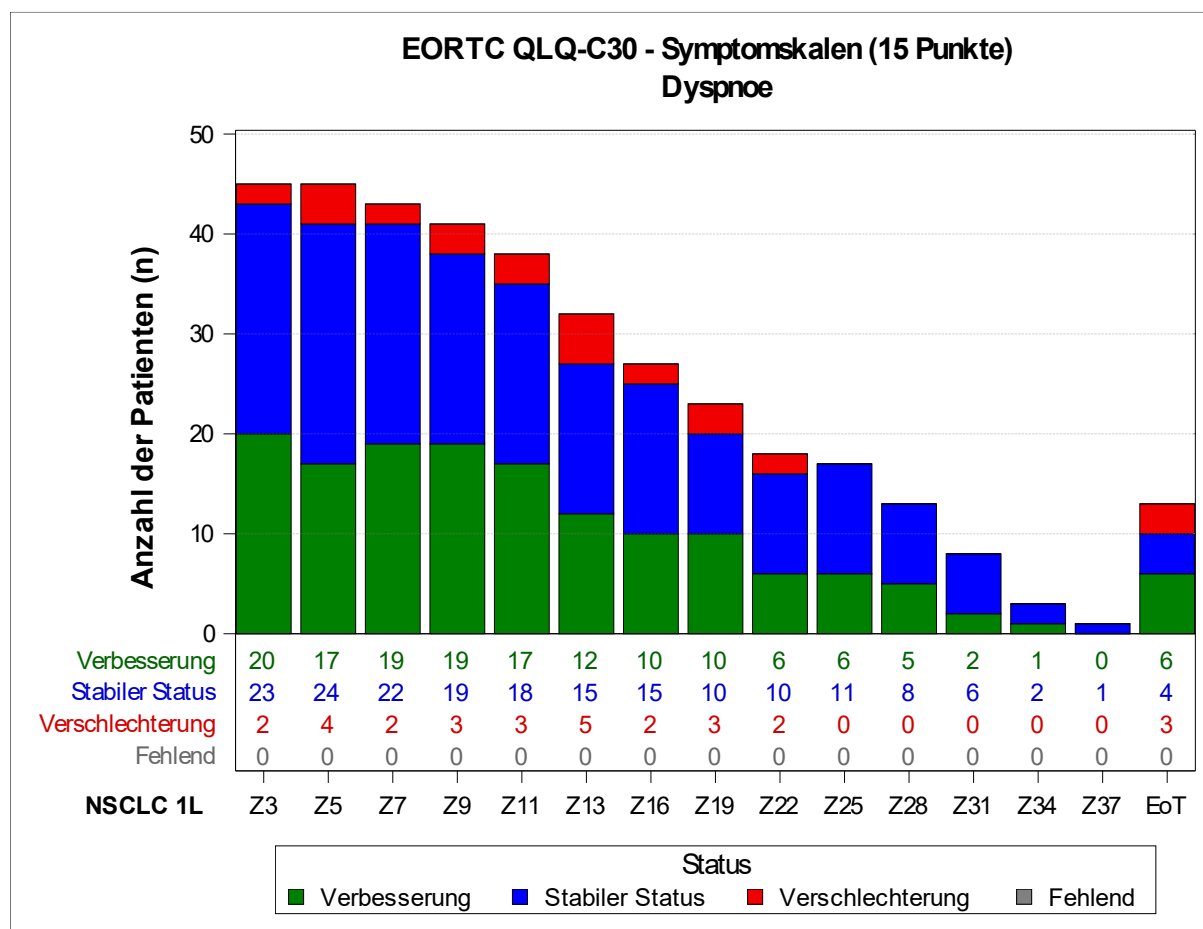


Abbildung 4-110 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

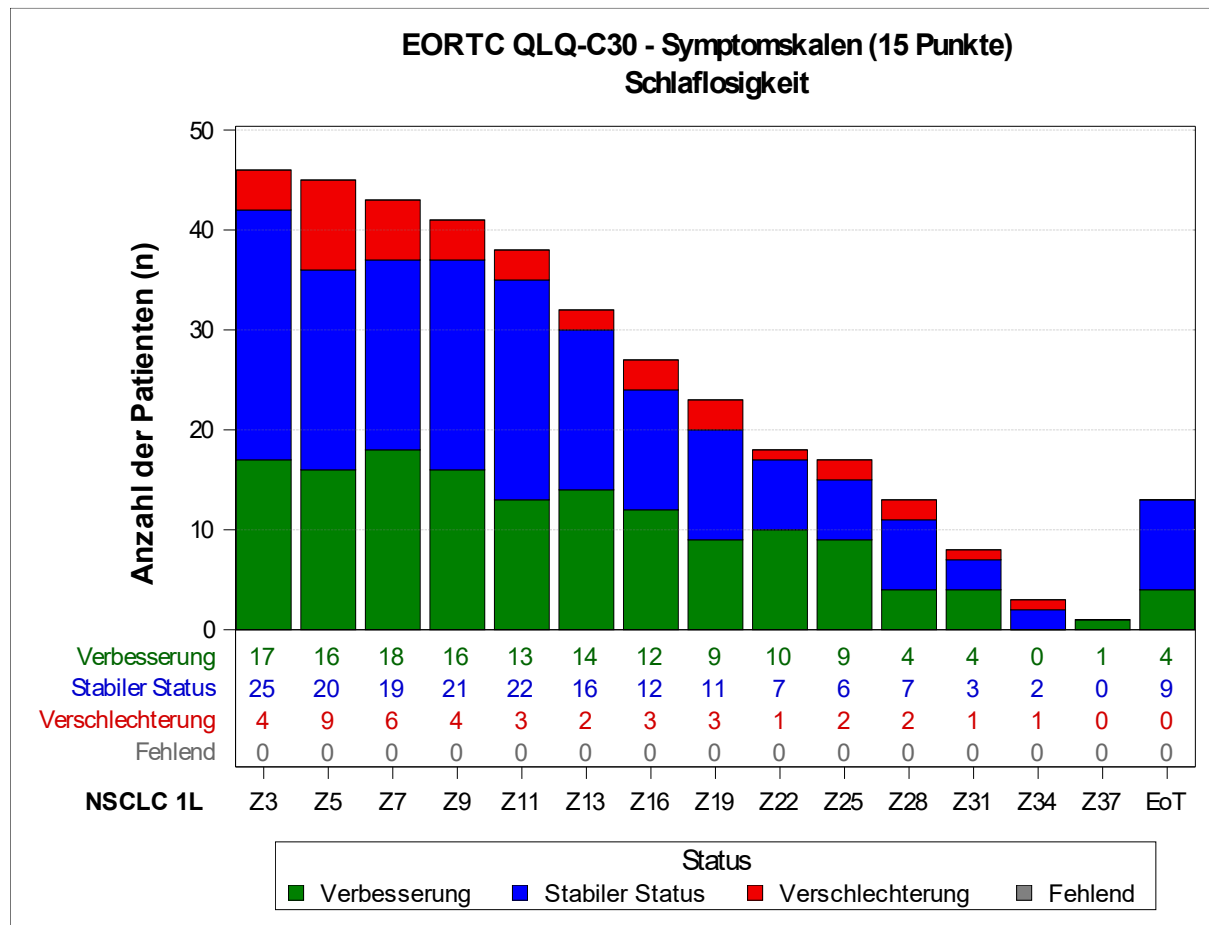


Abbildung 4-111 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

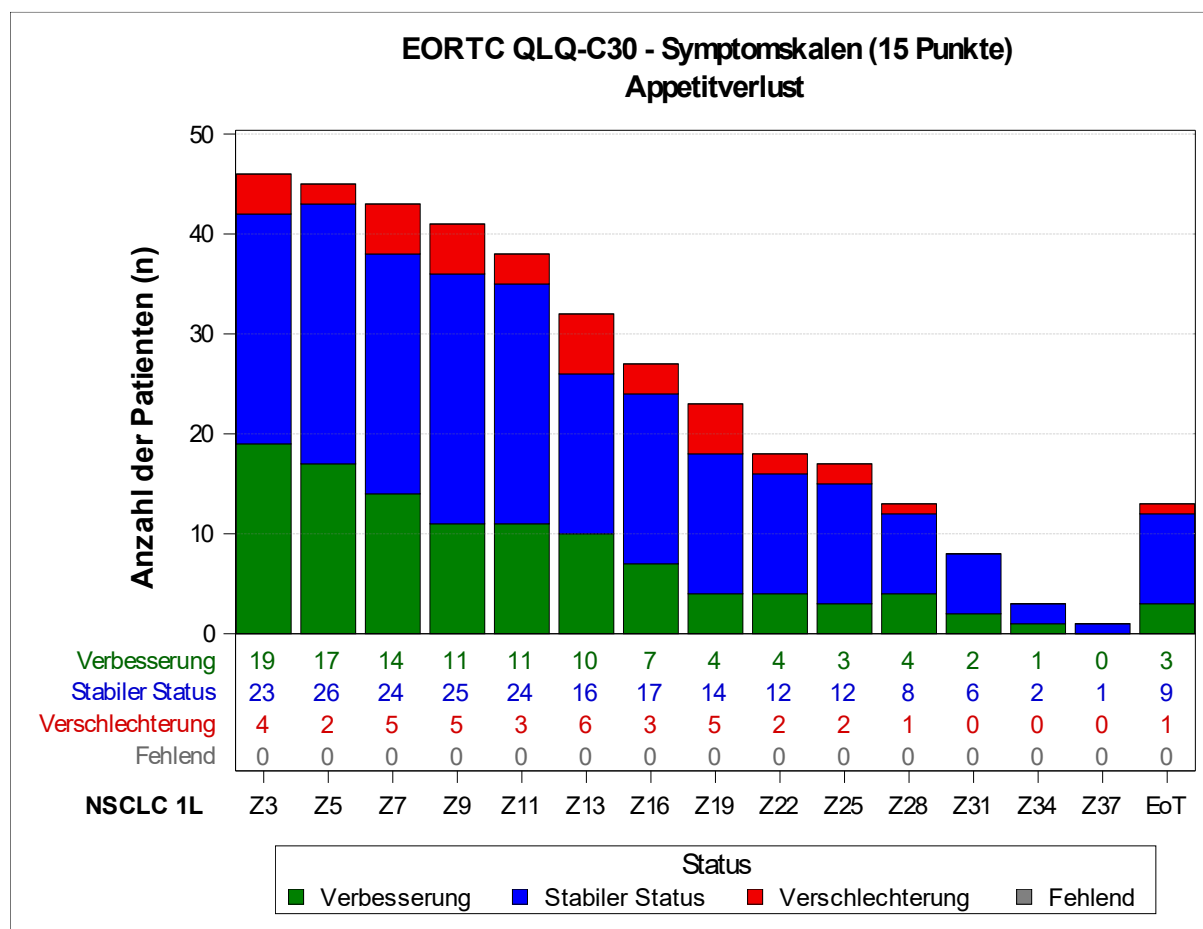


Abbildung 4-112 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

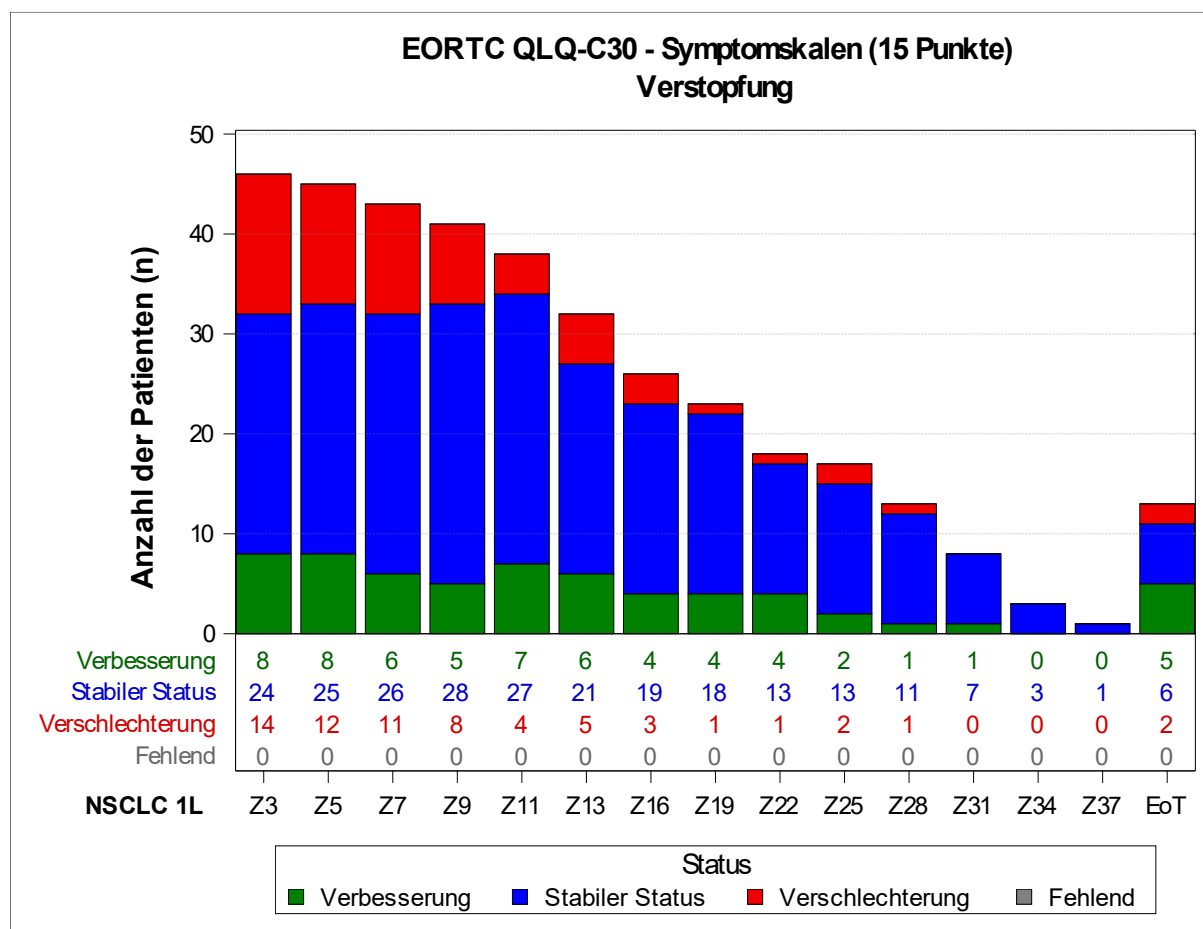


Abbildung 4-113 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

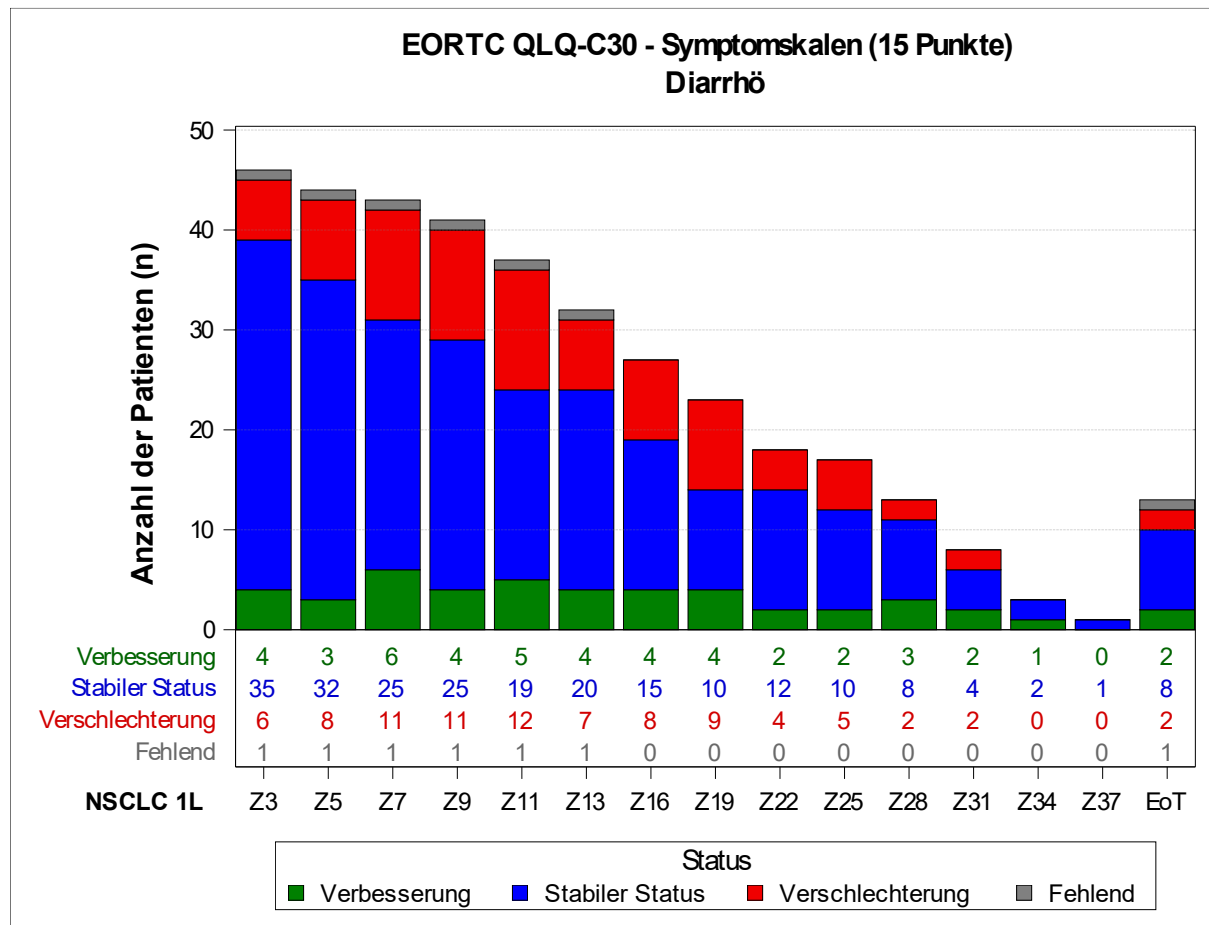


Abbildung 4-114 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Anhang 4-K: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Anhang 4-K1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-180 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	51
Mittelwert (STD)	63,1 (24,90)
Median (min; max)	75,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	41,7-83,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	44
Mittelwert (STD)	75,9 (22,25)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	62,5-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	44
Mittelwert (STD)	13,4 (28,09)
Median (min; max)	16,7 (-83,3; 75,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	23 (52,3)
Stabiler Status	14 (31,8)
Verschlechterung	7 (15,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	78,8 (20,18)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	15,5 (24,73)
Median (min; max)	16,7 (-25,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	22 (52,4)
Stabiler Status	13 (31,0)
Verschlechterung	7 (16,7)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	78,2 (15,50)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	15,9 (23,70)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	19 (45,2)
Stabiler Status	20 (47,6)
Verschlechterung	3 (7,1)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	75,0 (18,49)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	12,5 (27,74)
Median (min; max)	8,3 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	17 (42,5)
Stabiler Status	18 (45,0)
Verschlechterung	5 (12,5)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	80,6 (14,64)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-87,5
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	15,0 (20,00)
Median (min; max)	12,5 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (50,0)
Stabiler Status	17 (47,2)
Verschlechterung	1 (2,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	75,5 (23,66)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	12,9 (30,72)
Median (min; max)	8,3 (-83,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (38,7)
Stabiler Status	16 (51,6)
Verschlechterung	3 (9,7)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	80,6 (15,85)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	12,7 (20,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (44,4)
Stabiler Status	13 (48,1)
Verschlechterung	2 (7,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	73,6 (24,83)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	10,9 (25,18)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (43,5)
Stabiler Status	8 (34,8)
Verschlechterung	5 (21,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	85,6 (13,35)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	15,3 (20,26)
Median (min; max)	12,5 (-8,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (50,0)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	84,8 (10,31)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-83,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	14,7 (21,35)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	85,9 (8,60)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	17,9 (24,96)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	7 (53,8)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	76,0 (11,30)
Median (min; max)	79,2 (50,0; 83,3)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	15,6 (29,36)
Median (min; max)	4,2 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	-4,2-37,5
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	1 (12,5)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	52,8 (25,46)
Median (min; max)	58,3 (25,0; 75,0)
Q1-Q3	25,0-75,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	58,3 (-)
Median (min; max)	58,3 (58,3; 58,3)
Q1-Q3	58,3-58,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (-)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	67,4 (18,96)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	10,4 (31,00)
Median (min; max)	12,5 (-25,0; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-25,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (50,0)
Stabiler Status	2 (16,7)
Verschlechterung	4 (33,3)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-181 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	74,3 (24,75)
Median (min; max)	80,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	60,0-93,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	85,7 (18,80)
Median (min; max)	93,3 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	12,6 (22,14)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 86,7)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (34,8)
Stabiler Status	27 (58,7)
Verschlechterung	3 (6,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	88,7 (18,14)
Median (min; max)	93,3 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	15,0 (21,42)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 73,3)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	20 (44,4)
Stabiler Status	23 (51,1)
Verschlechterung	2 (4,4)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	85,3 (22,61)
Median (min; max)	93,3 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	12,9 (23,20)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 73,3)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	19 (44,2)
Stabiler Status	20 (46,5)
Verschlechterung	4 (9,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	84,6 (20,93)
Median (min; max)	93,3 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	11,9 (22,45)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 75,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (41,5)
Stabiler Status	20 (48,8)
Verschlechterung	4 (9,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	85,8 (19,98)
Median (min; max)	93,3 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	11,4 (20,38)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 80,0)
Q1-Q3	0,0-20,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (36,8)
Stabiler Status	21 (55,3)
Verschlechterung	3 (7,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	80,0 (28,08)
Median (min; max)	93,3 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	70,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	8,8 (27,33)
Median (min; max)	6,7 (-53,3; 80,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (37,5)
Stabiler Status	16 (50,0)
Verschlechterung	4 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	86,4 (21,68)
Median (min; max)	100,0 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	8,4 (19,88)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 60,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (29,6)
Stabiler Status	18 (66,7)
Verschlechterung	1 (3,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	80,3 (30,18)
Median (min; max)	93,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	4,9 (25,68)
Median (min; max)	0,0 (-60,0; 60,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (21,7)
Stabiler Status	14 (60,9)
Verschlechterung	4 (17,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	94,1 (11,41)
Median (min; max)	100,0 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	12,2 (19,70)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 60,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (44,4)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	93,7 (8,97)
Median (min; max)	100,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	11,8 (20,07)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 60,0)
Q1-Q3	0,0-26,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	1 (5,9)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	91,3 (12,88)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	11,3 (21,15)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 60,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	93,3 (8,73)
Median (min; max)	96,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	16,7 (25,45)
Median (min; max)	13,3 (-20,0; 60,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	91,1 (7,70)
Median (min; max)	86,7 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	20,0 (37,12)
Median (min; max)	13,3 (-13,3; 60,0)
Q1-Q3	-13,3-60,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	86,7 (-)
Median (min; max)	86,7 (86,7; 86,7)
Q1-Q3	86,7-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	13,3 (-)
Median (min; max)	13,3 (13,3; 13,3)
Q1-Q3	13,3-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	76,4 (21,36)
Median (min; max)	80,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	11,8 (30,81)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 66,7)
Q1-Q3	-6,7-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	5 (38,5)
Verschlechterung	3 (23,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-182: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	52
Mittelwert (STD)	72,8 (20,88)
Median (min; max)	75,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	84,8 (18,66)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	13,5 (22,14)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 58,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	23 (51,1)
Stabiler Status	18 (40,0)
Verschlechterung	4 (8,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	85,3 (19,66)
Median (min; max)	91,7 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	13,0 (20,60)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 75,0)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (41,9)
Stabiler Status	22 (51,2)
Verschlechterung	3 (7,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	81,7 (16,79)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	10,1 (21,51)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 75,0)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (42,9)
Stabiler Status	18 (42,9)
Verschlechterung	6 (14,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	81,5 (19,10)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	10,4 (21,41)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (45,0)
Stabiler Status	17 (42,5)
Verschlechterung	5 (12,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	81,7 (17,69)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	9,5 (20,33)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	-4,2-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (38,9)
Stabiler Status	17 (47,2)
Verschlechterung	5 (13,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	85,8 (16,27)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	16,7 (21,41)
Median (min; max)	16,7 (-25,0; 75,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (58,1)
Stabiler Status	11 (35,5)
Verschlechterung	2 (6,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	84,9 (14,99)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	12,3 (17,04)
Median (min; max)	16,7 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (51,9)
Stabiler Status	12 (44,4)
Verschlechterung	1 (3,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	78,6 (24,72)
Median (min; max)	83,3 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	8,7 (25,19)
Median (min; max)	8,3 (-41,7; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (43,5)
Stabiler Status	8 (34,8)
Verschlechterung	5 (21,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	88,9 (13,10)
Median (min; max)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	12,0 (21,81)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (61,1)
Stabiler Status	5 (27,8)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	87,7 (13,86)
Median (min; max)	91,7 (58,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	10,3 (21,96)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	6 (35,3)
Verschlechterung	3 (17,6)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	82,1 (12,19)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	7,7 (22,17)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (46,2)
Stabiler Status	4 (30,8)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	71,9 (21,33)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 91,7)
Q1-Q3	50,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	9,4 (30,03)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-29,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (62,5)
Stabiler Status	1 (12,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	69,4 (19,25)
Median (min; max)	58,3 (58,3; 91,7)
Q1-Q3	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	16,7 (38,19)
Median (min; max)	25,0 (-25,0; 50,0)
Q1-Q3	-25,0-50,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	58,3 (-)
Median (min; max)	58,3 (58,3; 58,3)
Q1-Q3	58,3-58,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	25,0 (-)
Median (min; max)	25,0 (25,0; 25,0)
Q1-Q3	25,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	79,9 (22,88)
Median (min; max)	87,5 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	8,3 (22,75)
Median (min; max)	4,2 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	-12,5-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	4 (33,3)
Verschlechterung	3 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-183 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30

Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	53
Mittelwert (STD)	66,4 (34,36)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	80,1 (21,84)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	46
Mittelwert (STD)	14,1 (30,42)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	20 (43,5)
Stabiler Status	16 (34,8)
Verschlechterung	10 (21,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	87,4 (23,34)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	20,0 (37,03)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	21 (46,7)
Stabiler Status	18 (40,0)
Verschlechterung	6 (13,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	81,0 (28,31)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	17,4 (40,00)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	21 (48,8)
Stabiler Status	16 (37,2)
Verschlechterung	6 (14,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	81,7 (25,22)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	41
Mittelwert (STD)	18,3 (38,69)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	19 (46,3)
Stabiler Status	15 (36,6)
Verschlechterung	7 (17,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	82,5 (26,83)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	15,8 (33,55)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (47,4)
Stabiler Status	15 (39,5)
Verschlechterung	5 (13,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	79,7 (31,89)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	32
Mittelwert (STD)	17,7 (35,91)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-41,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (43,8)
Stabiler Status	14 (43,8)
Verschlechterung	4 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	84,0 (29,05)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	14,8 (33,44)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (40,7)
Stabiler Status	14 (51,9)
Verschlechterung	2 (7,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	77,5 (34,31)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	10,9 (38,14)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (39,1)
Stabiler Status	9 (39,1)
Verschlechterung	5 (21,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	91,7 (18,30)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	16,7 (37,49)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (38,9)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	96,1 (11,07)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	20,6 (36,58)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	10 (58,8)
Verschlechterung	1 (5,9)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	87,2 (18,20)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	17,9 (38,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	93,8 (12,40)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	35,4 (40,27)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	72,2 (25,46)
Median (min; max)	66,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (63,10)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	-33,3-83,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (66,7)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	74,4 (27,74)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	19,2 (35,91)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (53,8)
Stabiler Status	3 (23,1)
Verschlechterung	3 (23,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-184 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	52
Mittelwert (STD)	85,6 (18,09)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	85,9 (19,12)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	1,1 (19,27)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (24,4)
Stabiler Status	22 (48,9)
Verschlechterung	12 (26,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	86,8 (16,08)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	1,2 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (18,6)
Stabiler Status	25 (58,1)
Verschlechterung	10 (23,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	84,1 (18,02)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	0,0 (16,87)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (21,4)
Stabiler Status	23 (54,8)
Verschlechterung	10 (23,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	86,7 (18,57)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	1,7 (16,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (22,5)
Stabiler Status	23 (57,5)
Verschlechterung	8 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	81,0 (20,76)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	-5,1 (16,34)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (11,1)
Stabiler Status	20 (55,6)
Verschlechterung	12 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	86,6 (15,76)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	3,8 (17,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (22,6)
Stabiler Status	20 (64,5)
Verschlechterung	4 (12,9)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	85,8 (19,45)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	-0,6 (12,64)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (14,8)
Stabiler Status	18 (66,7)
Verschlechterung	5 (18,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	79,7 (23,55)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	-3,6 (17,38)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (17,4)
Stabiler Status	12 (52,2)
Verschlechterung	7 (30,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	93,5 (10,13)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	1,9 (15,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	92,2 (8,57)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	1,0 (10,98)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (11,8)
Stabiler Status	13 (76,5)
Verschlechterung	2 (11,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	89,7 (8,44)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	2,6 (13,34)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	87,5 (11,79)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	6,3 (15,27)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	83,3 (16,67)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (-)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (-)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	81,9 (20,67)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	2,8 (27,37)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	3 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-185 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	52
Mittelwert (STD)	71,8 (33,75)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	87,8 (21,44)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	45
Mittelwert (STD)	17,8 (33,78)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	21 (46,7)
Stabiler Status	20 (44,4)
Verschlechterung	4 (8,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	87,2 (21,47)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	43
Mittelwert (STD)	15,5 (34,00)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (41,9)
Stabiler Status	20 (46,5)
Verschlechterung	5 (11,6)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	84,1 (22,38)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	42
Mittelwert (STD)	14,3 (31,36)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (42,9)
Stabiler Status	19 (45,2)
Verschlechterung	5 (11,9)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	82,9 (25,46)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	40
Mittelwert (STD)	10,4 (34,73)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	15 (37,5)
Stabiler Status	20 (50,0)
Verschlechterung	5 (12,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	84,7 (20,85)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	36
Mittelwert (STD)	10,6 (29,59)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	15 (41,7)
Stabiler Status	14 (38,9)
Verschlechterung	7 (19,4)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	82,8 (28,38)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	14,0 (31,94)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (41,9)
Stabiler Status	14 (45,2)
Verschlechterung	4 (12,9)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	87,7 (23,38)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	27
Mittelwert (STD)	11,1 (26,15)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (44,4)
Stabiler Status	14 (51,9)
Verschlechterung	1 (3,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	80,4 (29,15)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	23
Mittelwert (STD)	8,7 (30,10)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (34,8)
Stabiler Status	11 (47,8)
Verschlechterung	4 (17,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	94,4 (11,43)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	14,8 (29,09)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (44,4)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	90,2 (15,66)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	9,8 (26,39)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	3 (17,6)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	92,3 (14,62)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (30,55)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (53,8)
Stabiler Status	5 (38,5)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	93,8 (12,40)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	27,1 (29,46)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-58,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (62,5)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	66,7 (33,33)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (67,36)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	-33,3-83,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (66,7)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (-)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (-)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	84,7 (19,41)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	16,7 (36,93)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	2 (16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Anhang 4-K2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-186 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)		
Globaler Gesundheitsstatus		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		33 (62,3)
Zensierte Patienten, n (%)		20 (37,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		2,79 [1,87; 9,23]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		22 (41,5)
Zensierte Patienten, n (%)		31 (58,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		27,63 [10,41; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-187 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Physische Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		27 (50,9)
Zensierte Patienten, n (%)		26 (49,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		11,43 [3,65; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		16 (30,2)
Zensierte Patienten, n (%)		37 (69,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [16,59; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-188 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		35 (66,0)
Zensierte Patienten, n (%)		18 (34,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		3,48 [1,87; 7,39]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		18 (34,0)
Zensierte Patienten, n (%)		35 (66,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [9,13; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-189 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		28 (52,8)
Zensierte Patienten, n (%)		25 (47,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		5,52 [1,94; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		23 (43,4)
Zensierte Patienten, n (%)		30 (56,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [9,20; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-190 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		19 (35,8)
Zensierte Patienten, n (%)		34 (64,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		33,08 [19,58; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		29 (54,7)
Zensierte Patienten, n (%)		24 (45,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		9,26 [4,60; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-191 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)		
Soziale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		26 (49,1)
Zensierte Patienten, n (%)		27 (50,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		9,13 [1,94; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		14 (26,4)
Zensierte Patienten, n (%)		39 (73,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Anhang 4-K3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

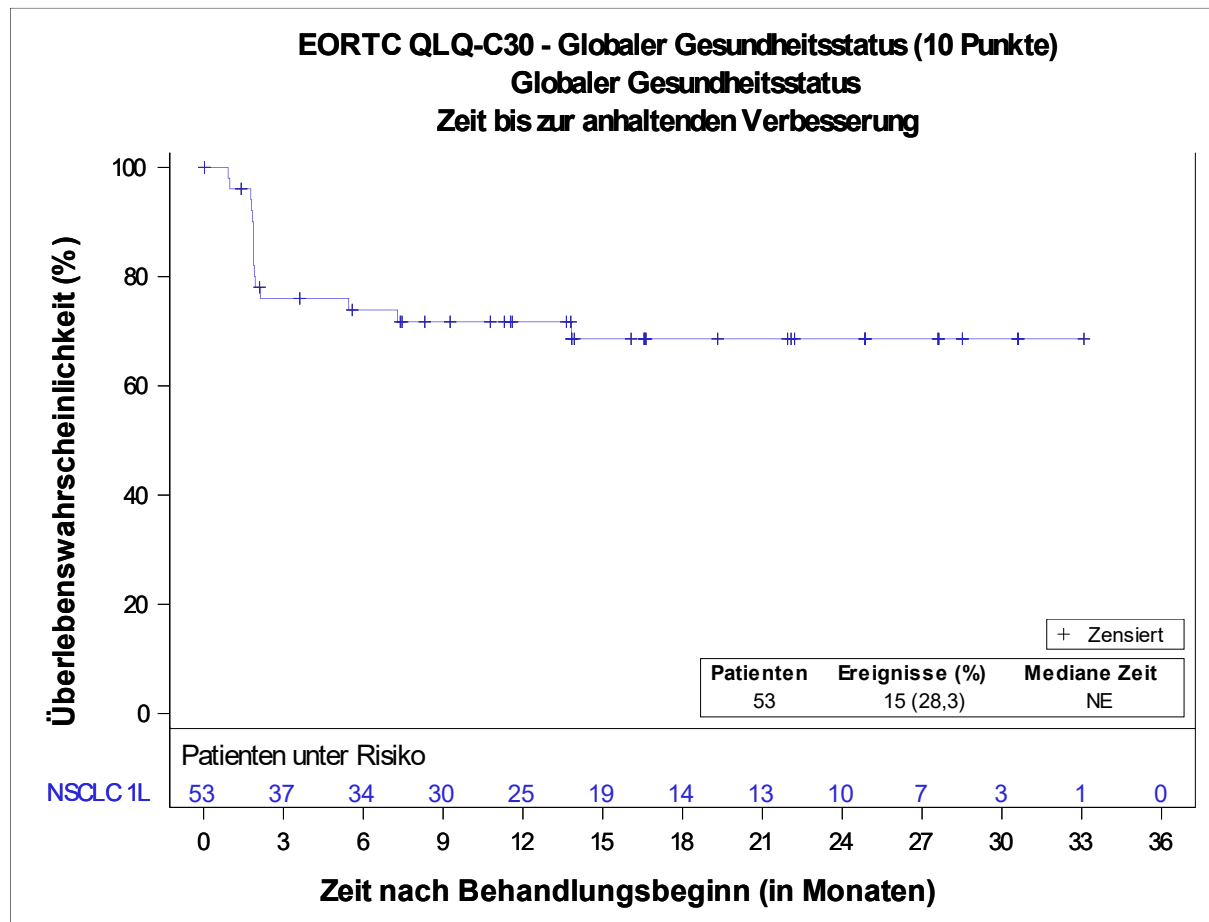


Abbildung 4-115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

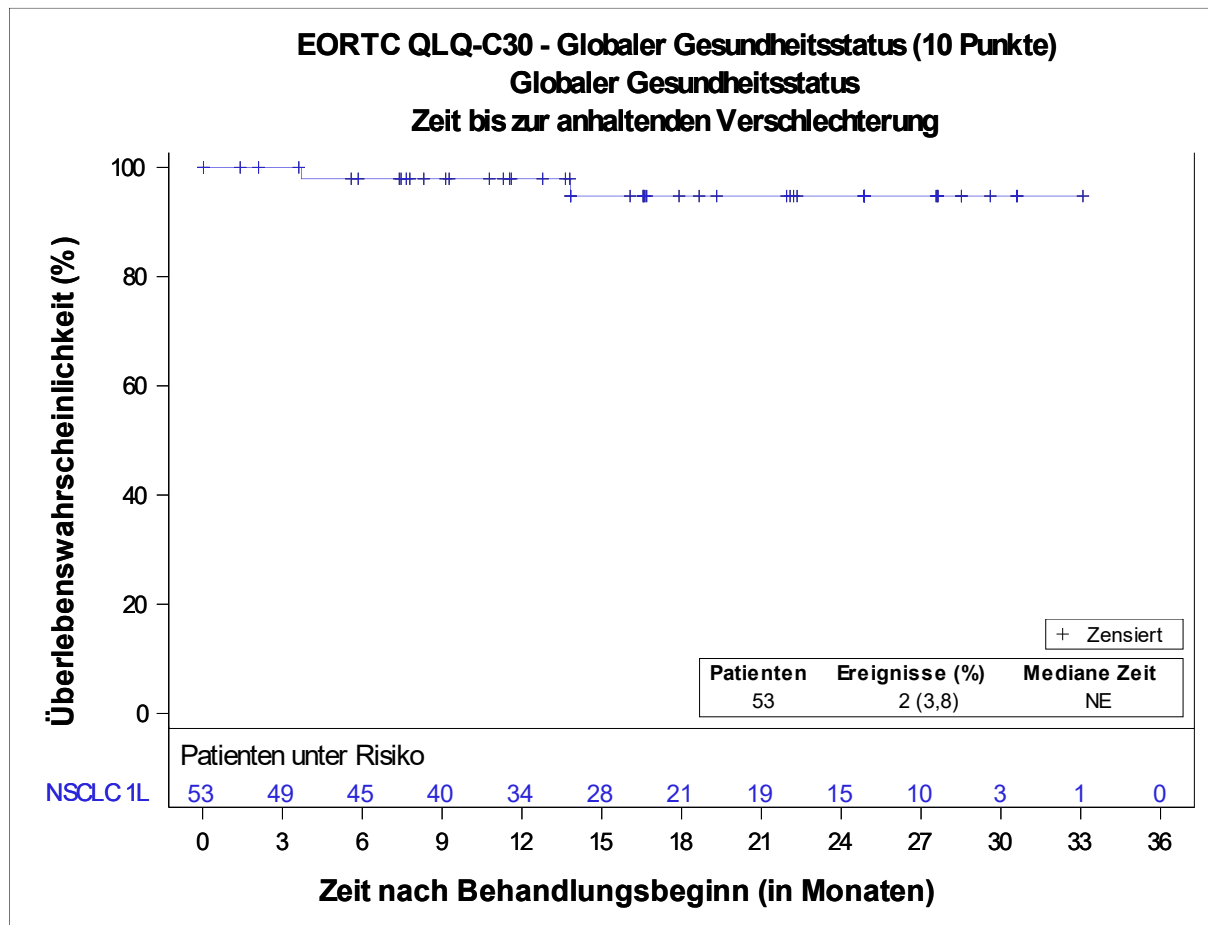


Abbildung 4-116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

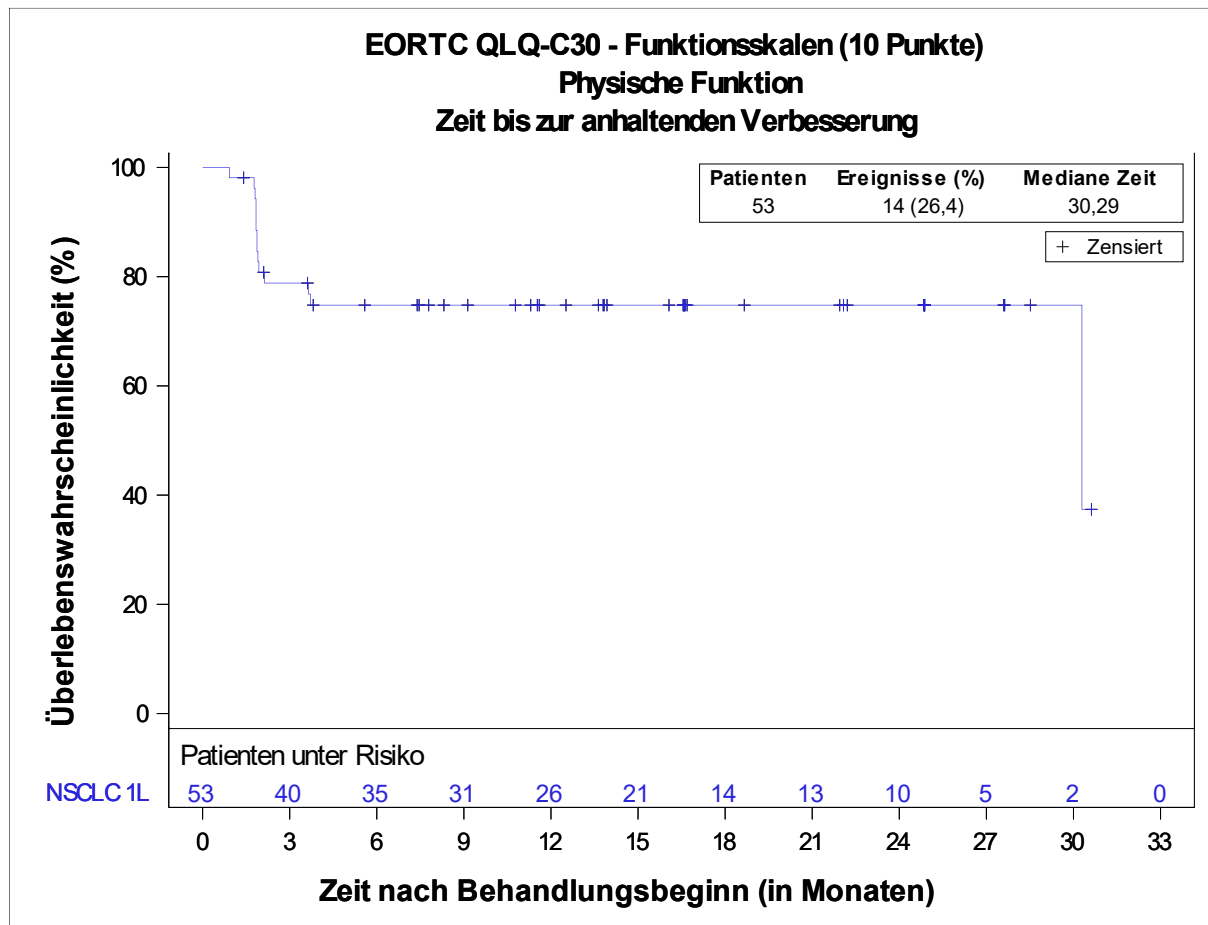


Abbildung 4-117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

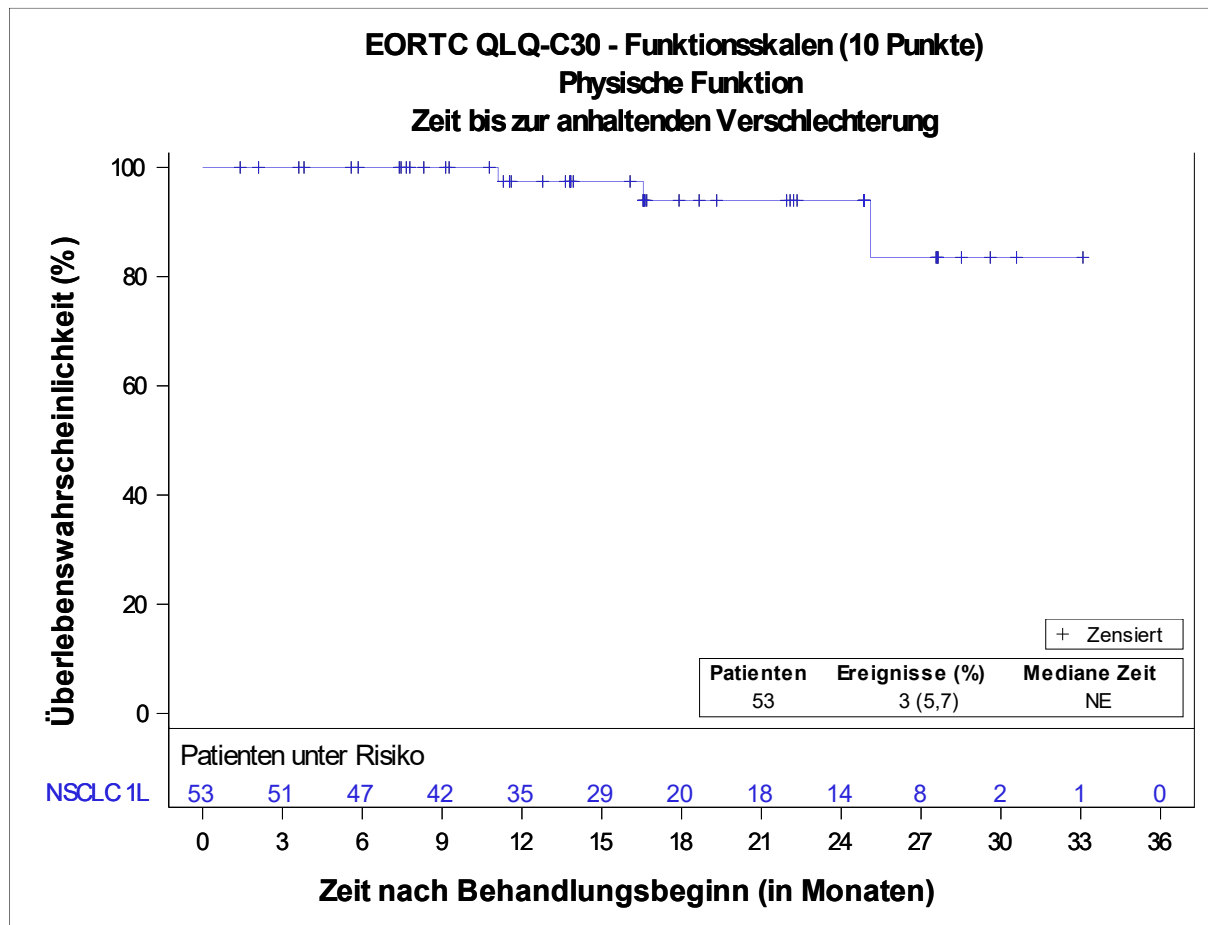


Abbildung 4-118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

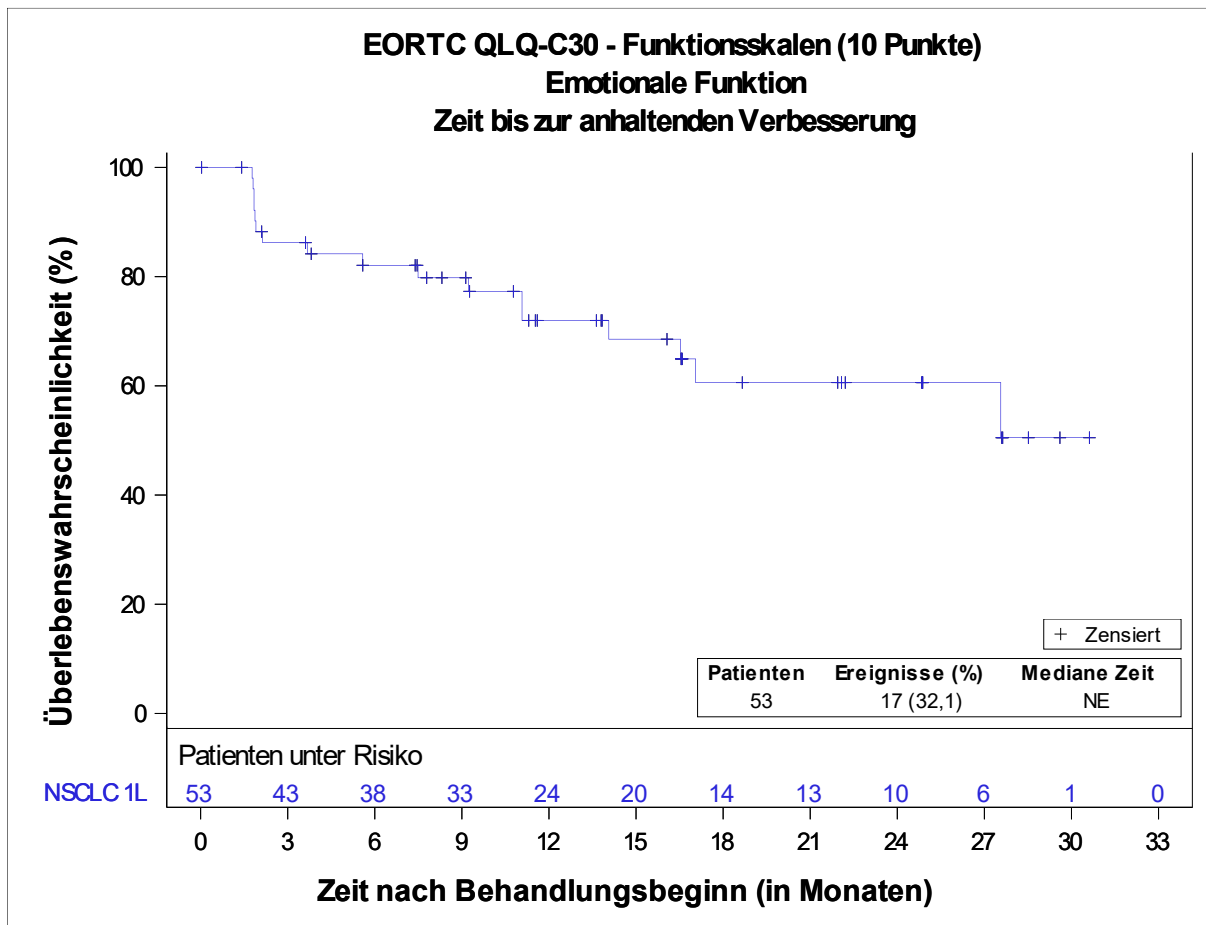


Abbildung 4-119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

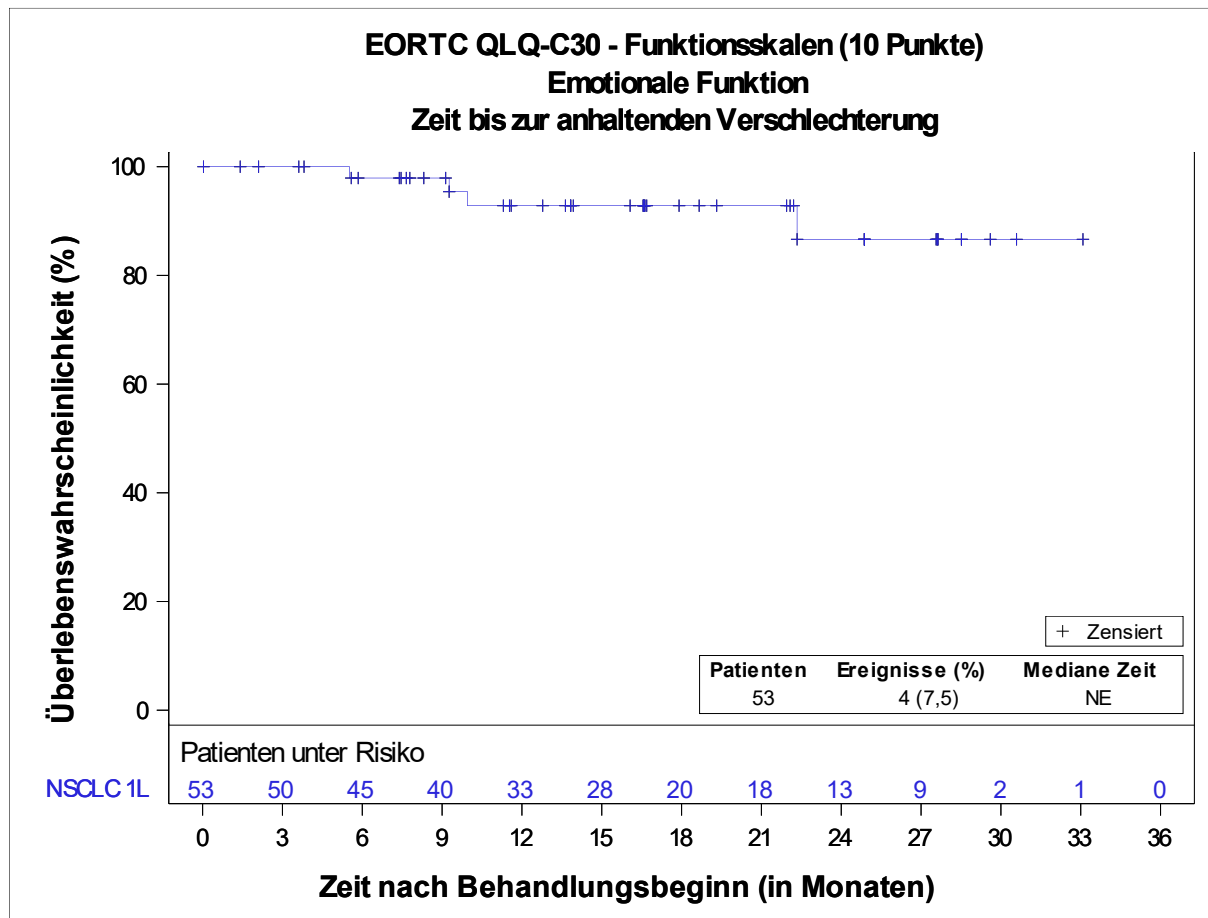


Abbildung 4-120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

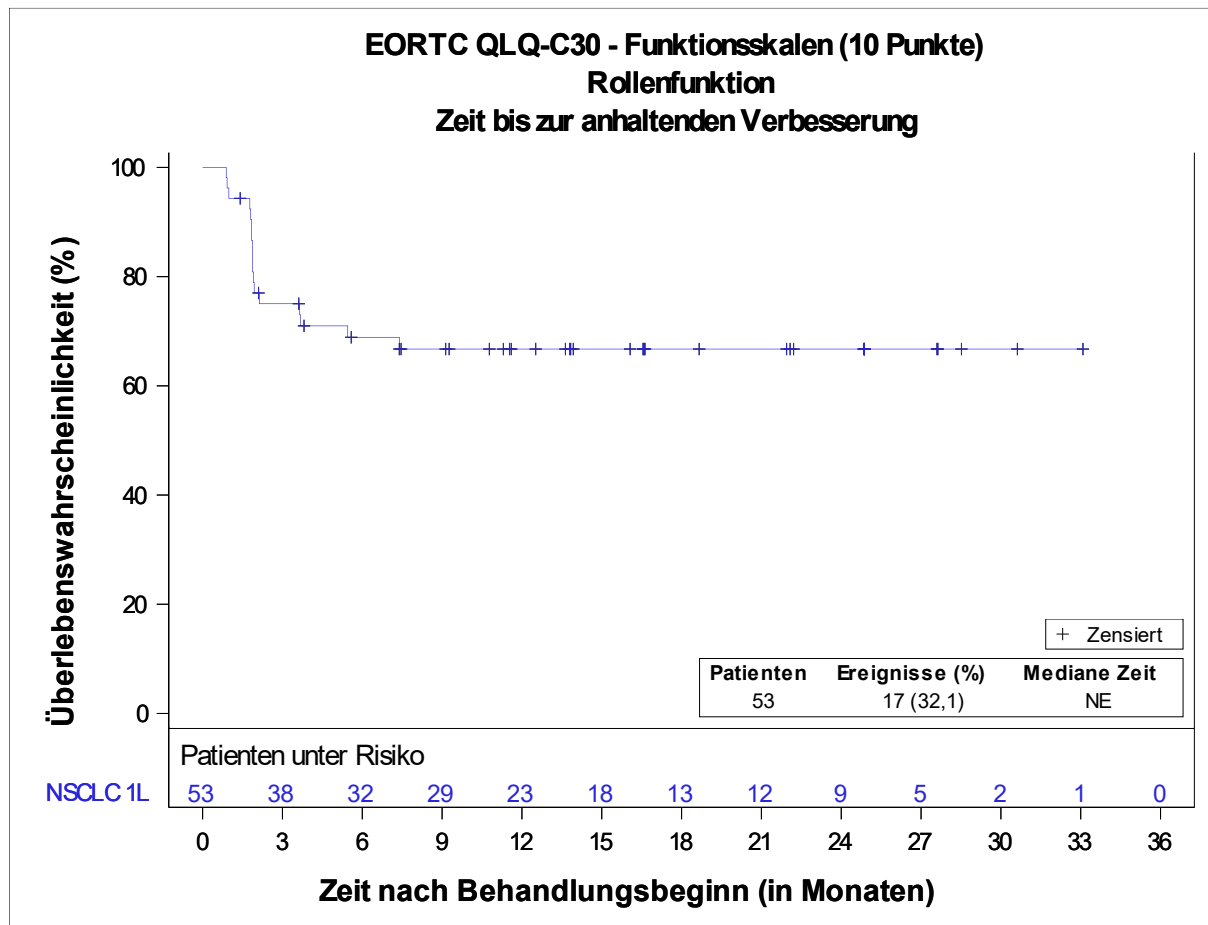


Abbildung 4-121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

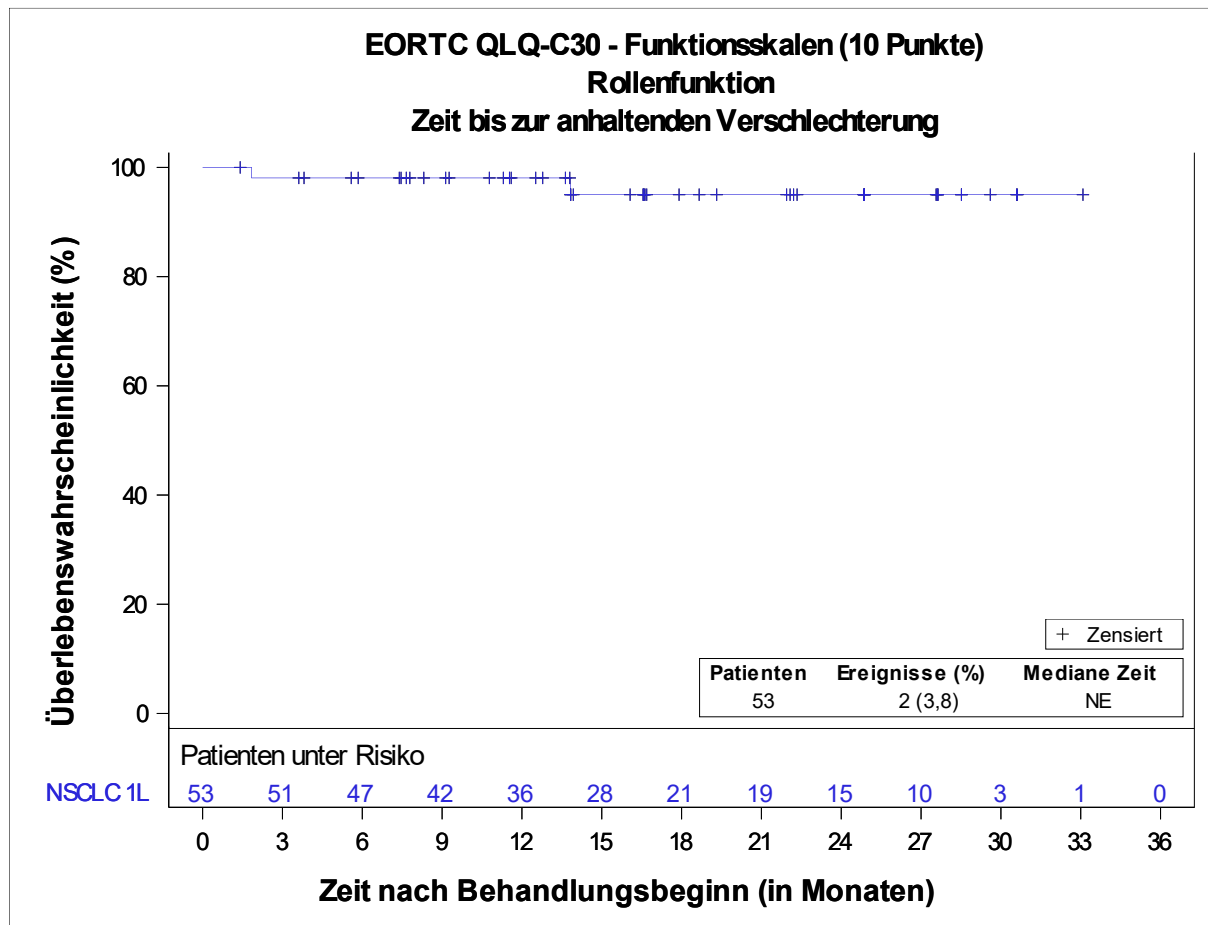


Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

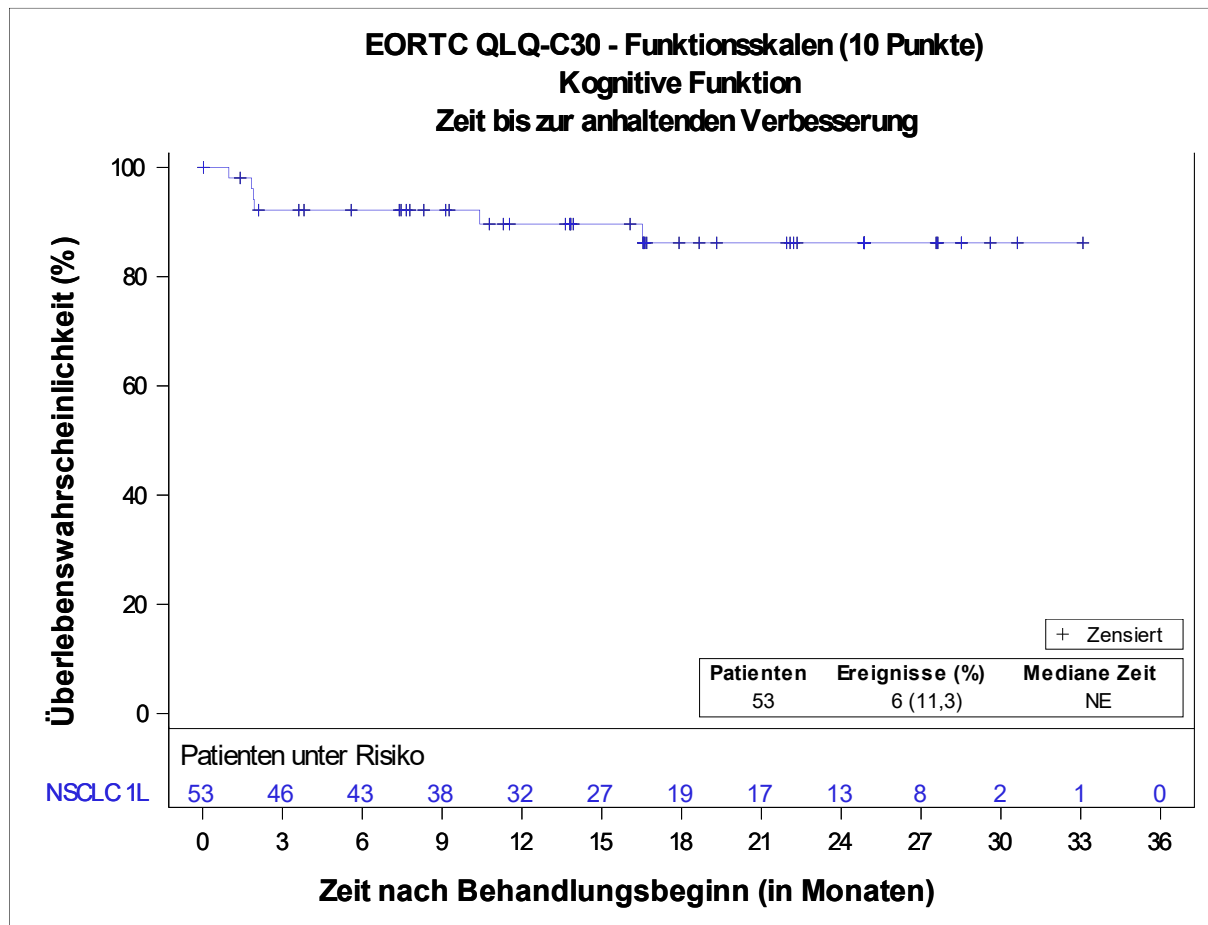


Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

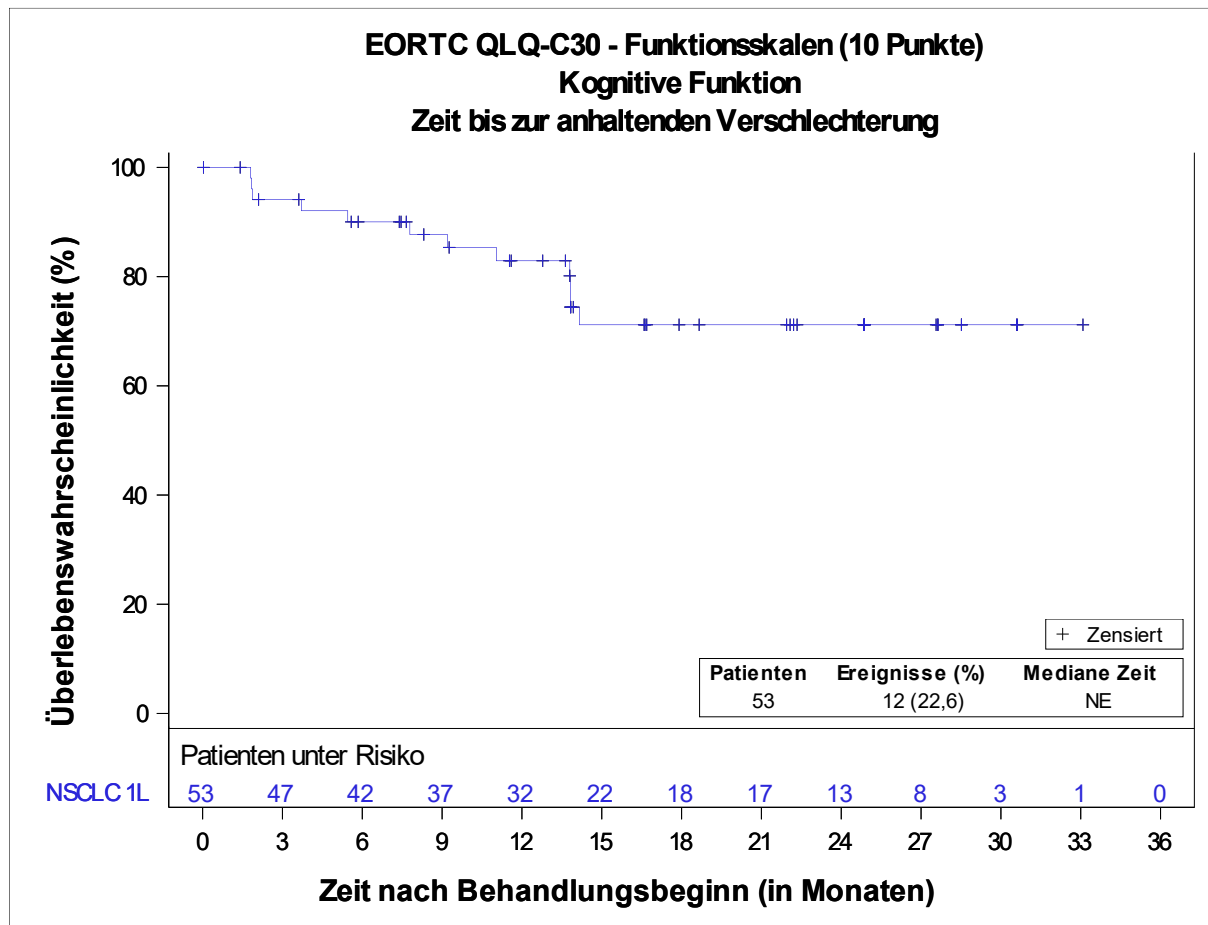


Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

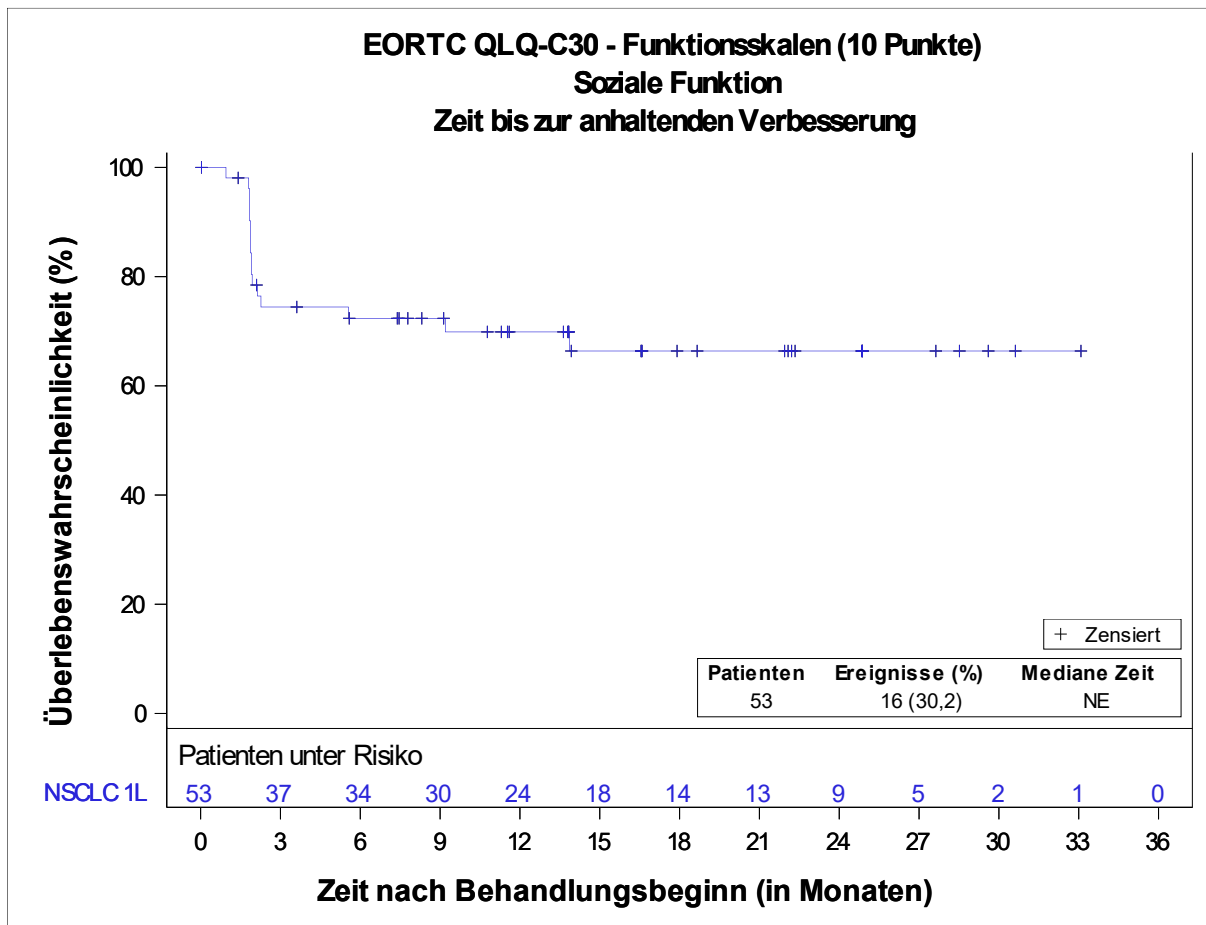


Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

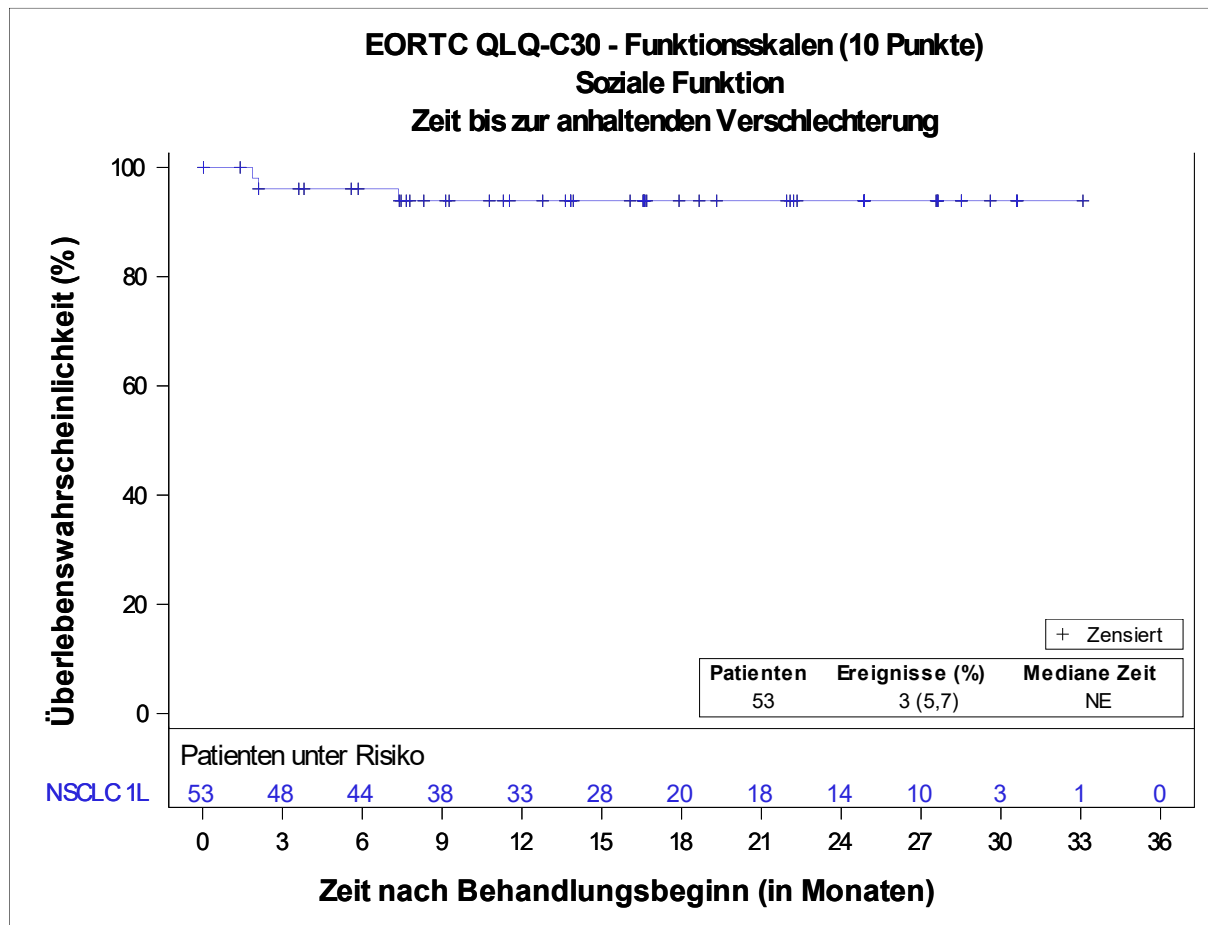


Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-K4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

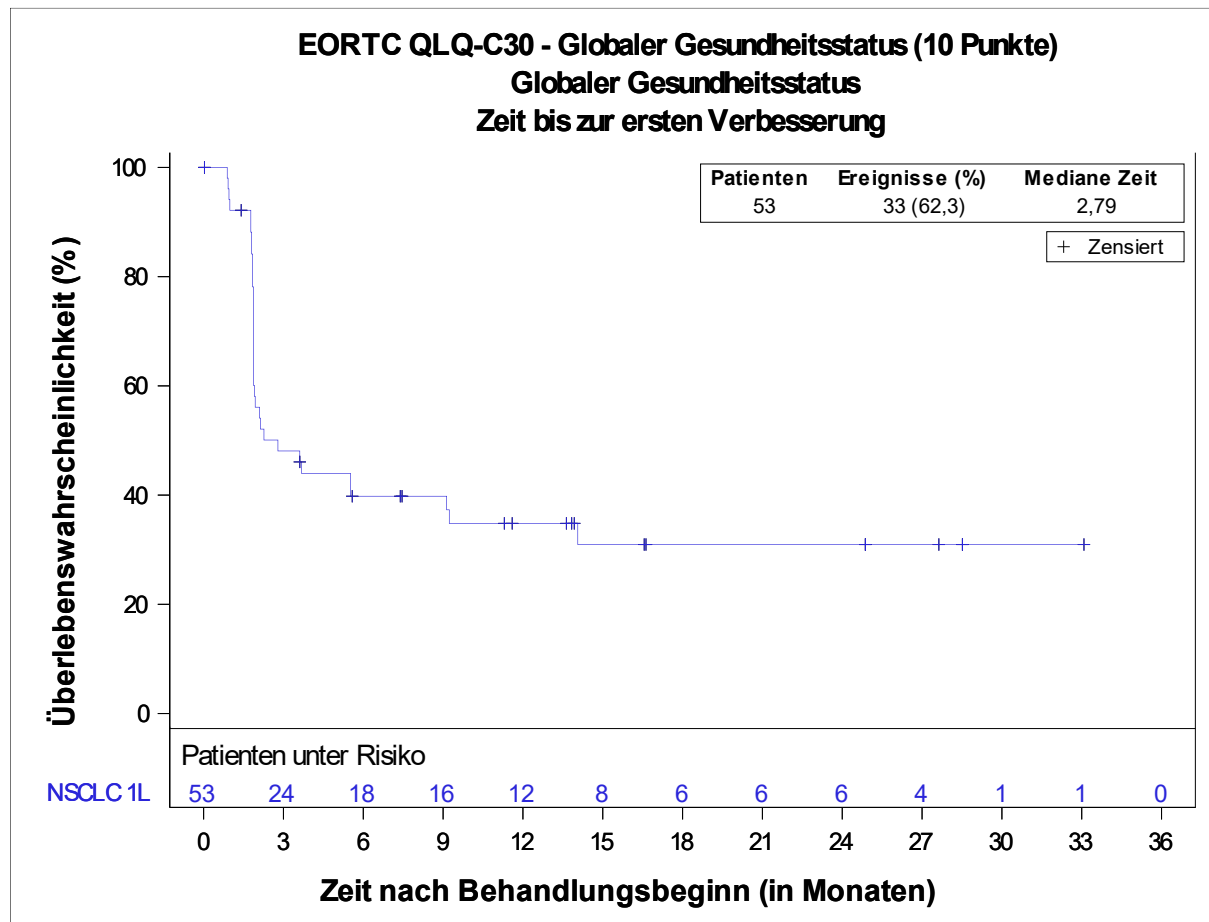


Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

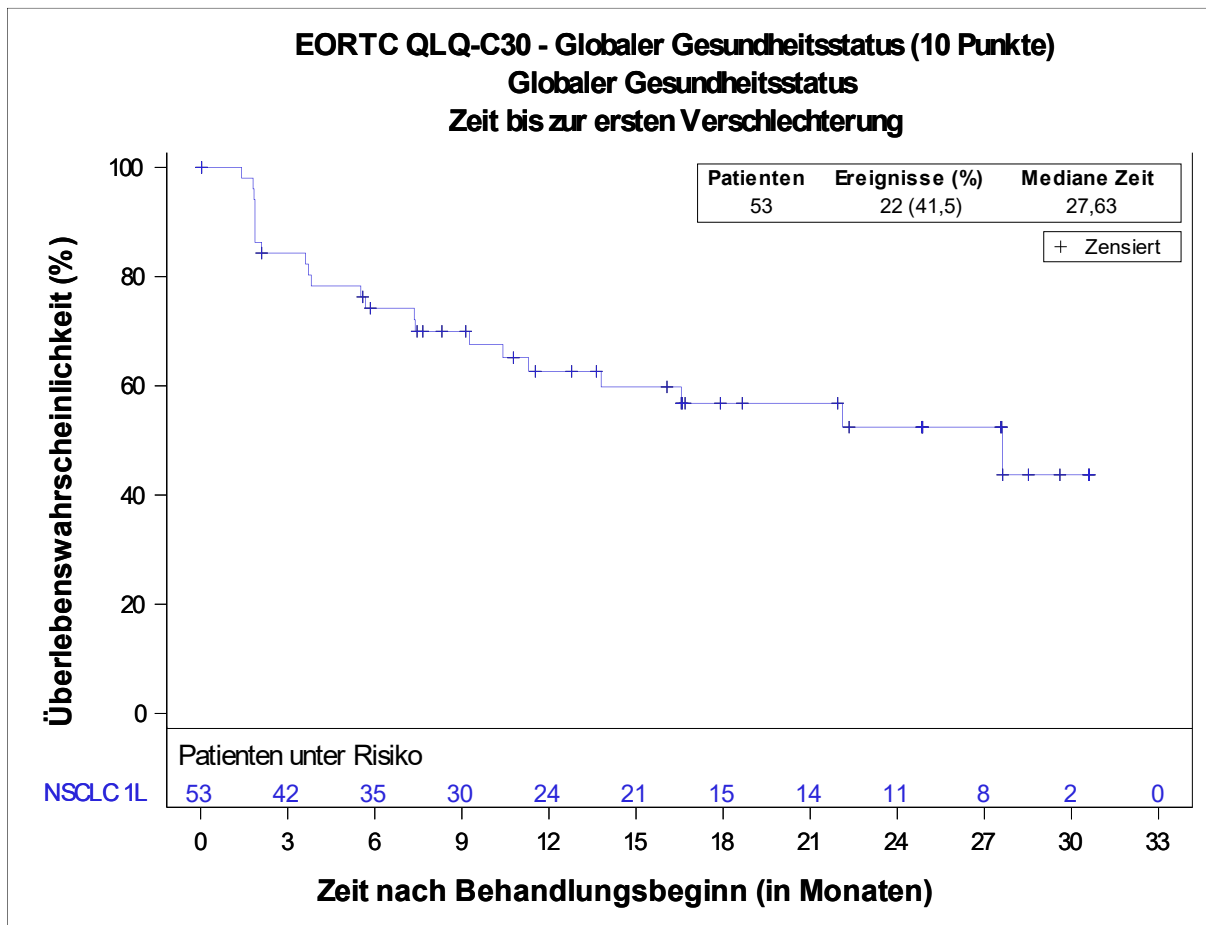


Abbildung 4-128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

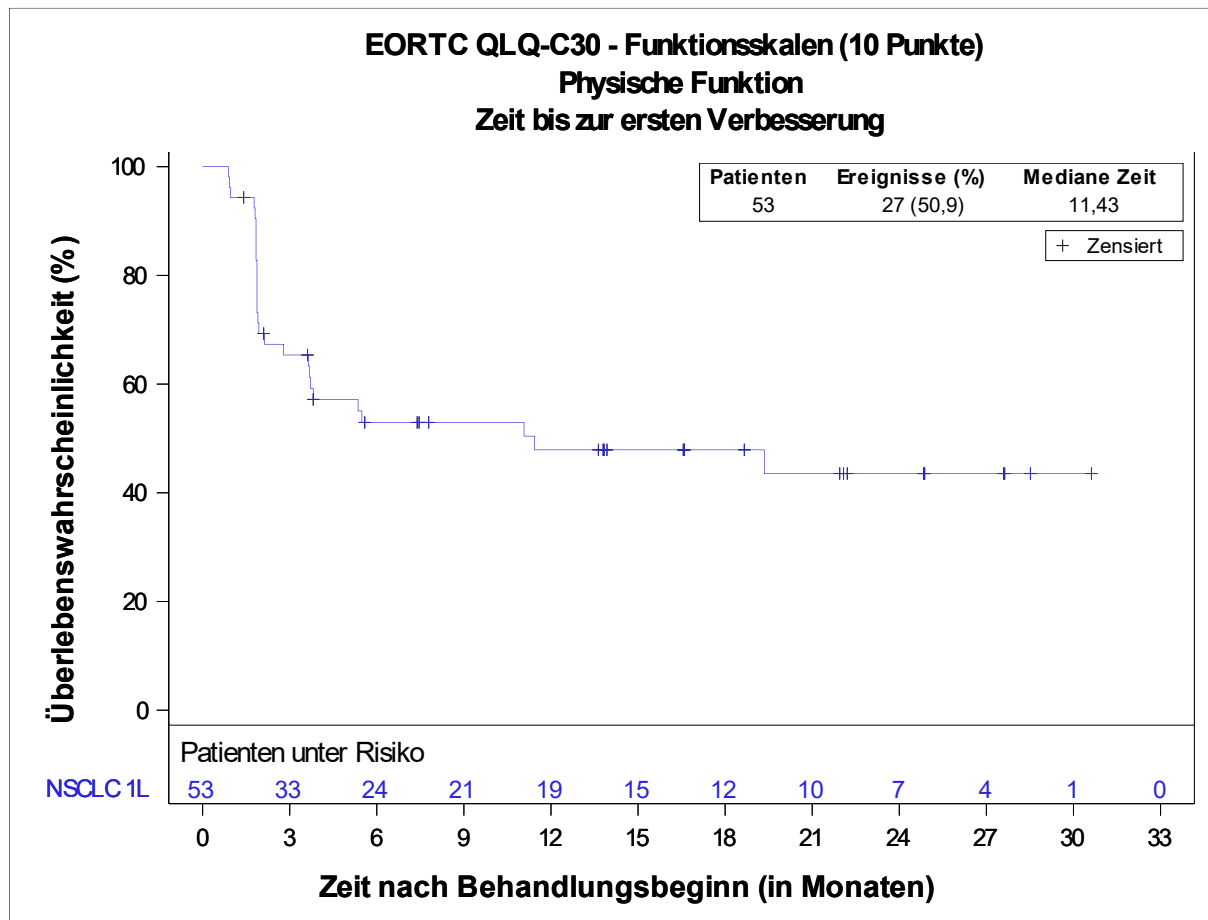


Abbildung 4-129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

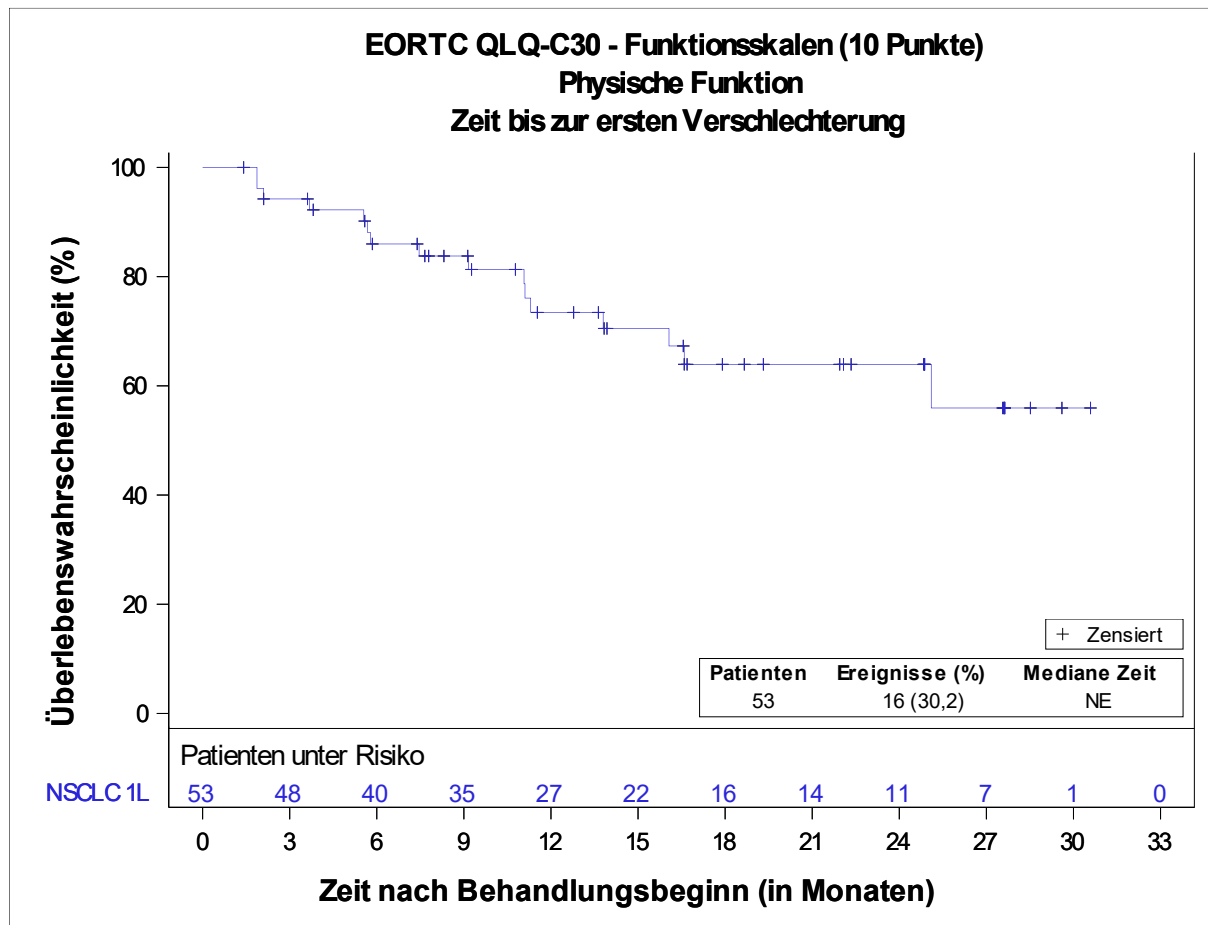


Abbildung 4-130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

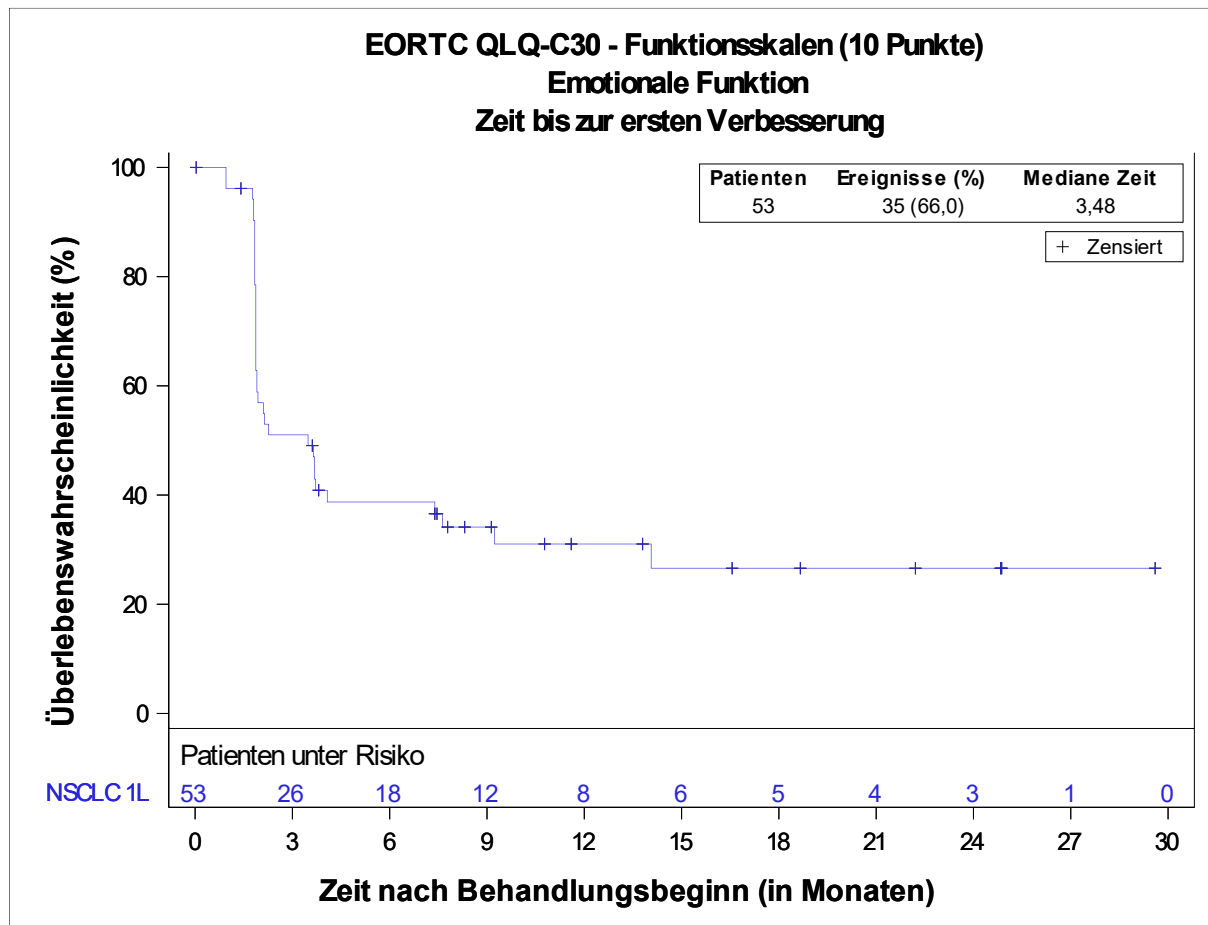


Abbildung 4-131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

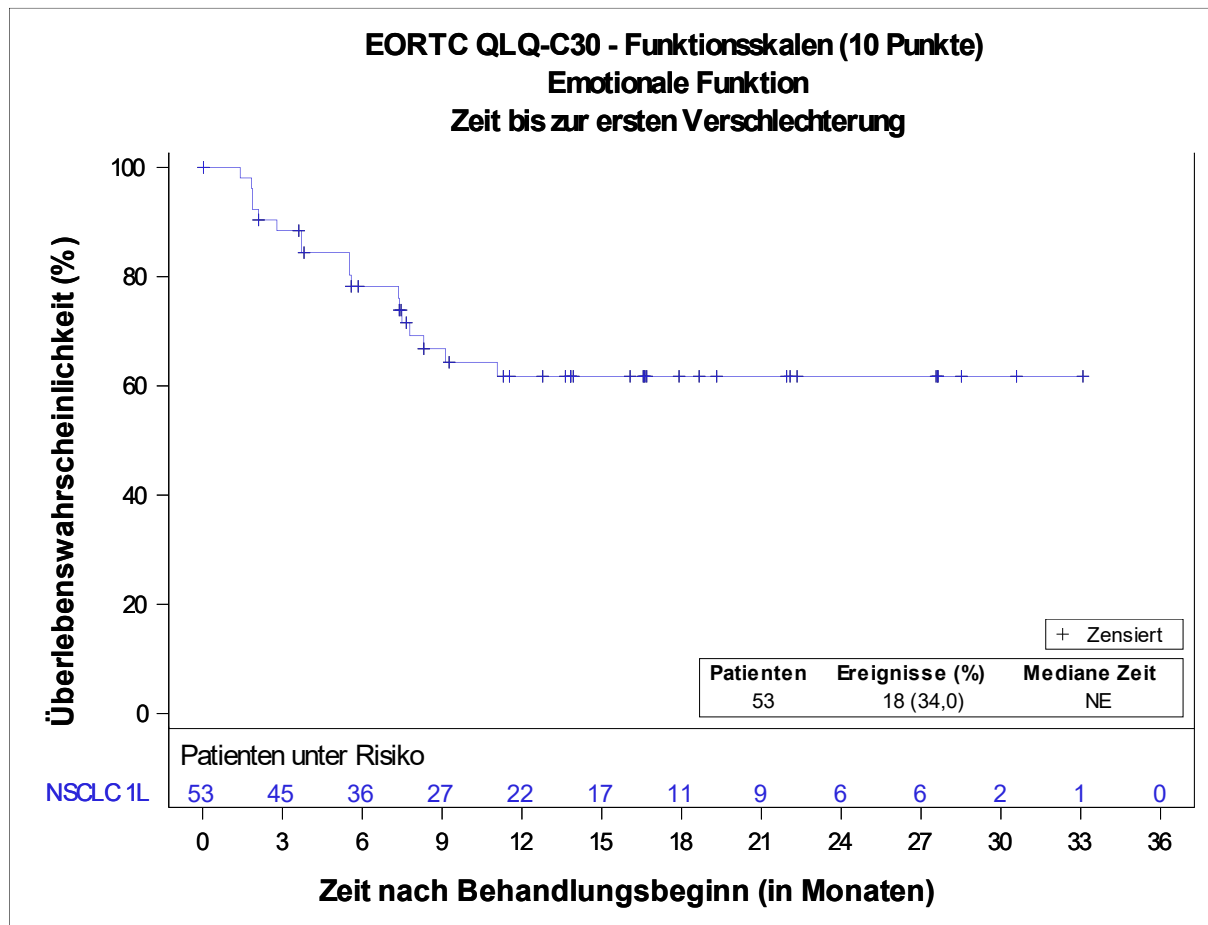


Abbildung 4-132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

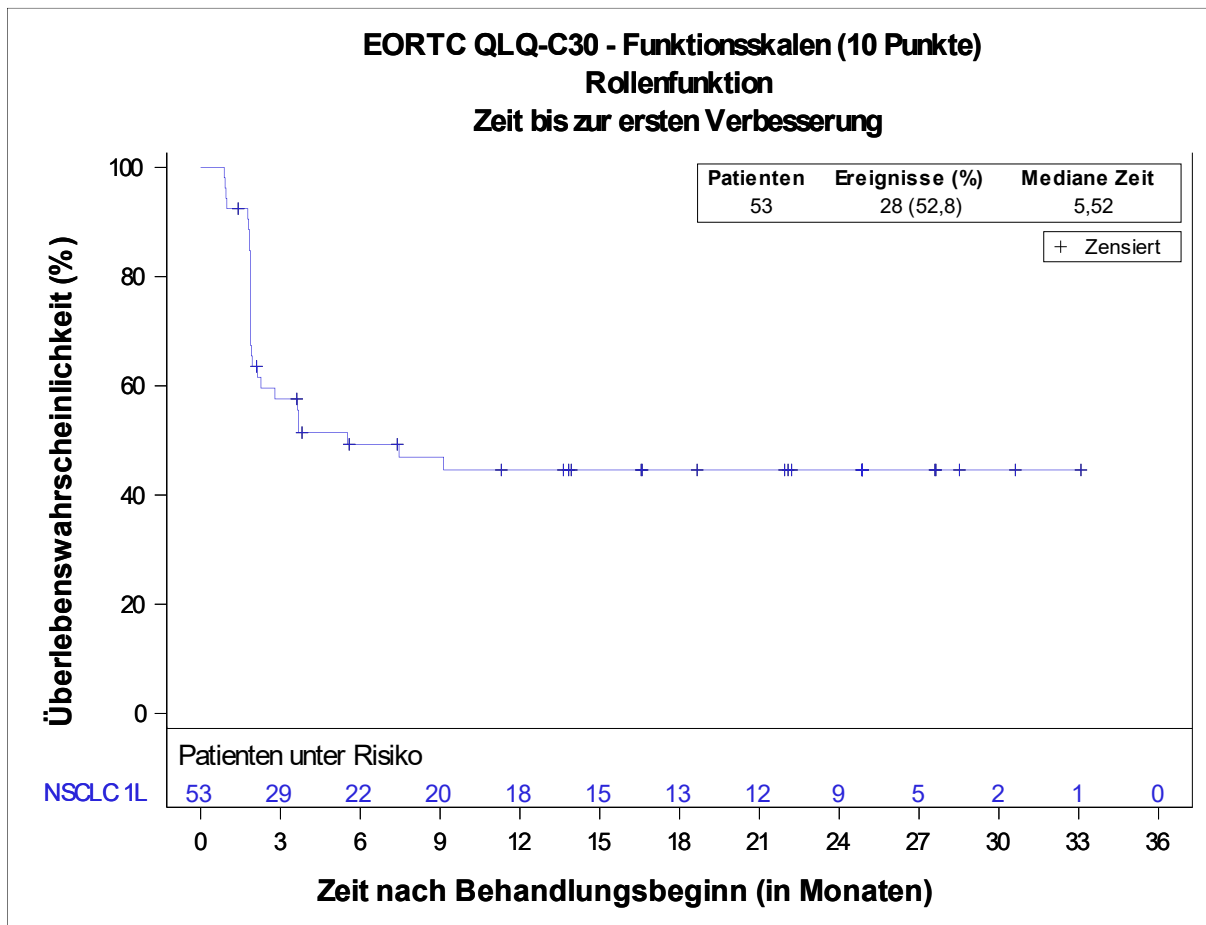


Abbildung 4-133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

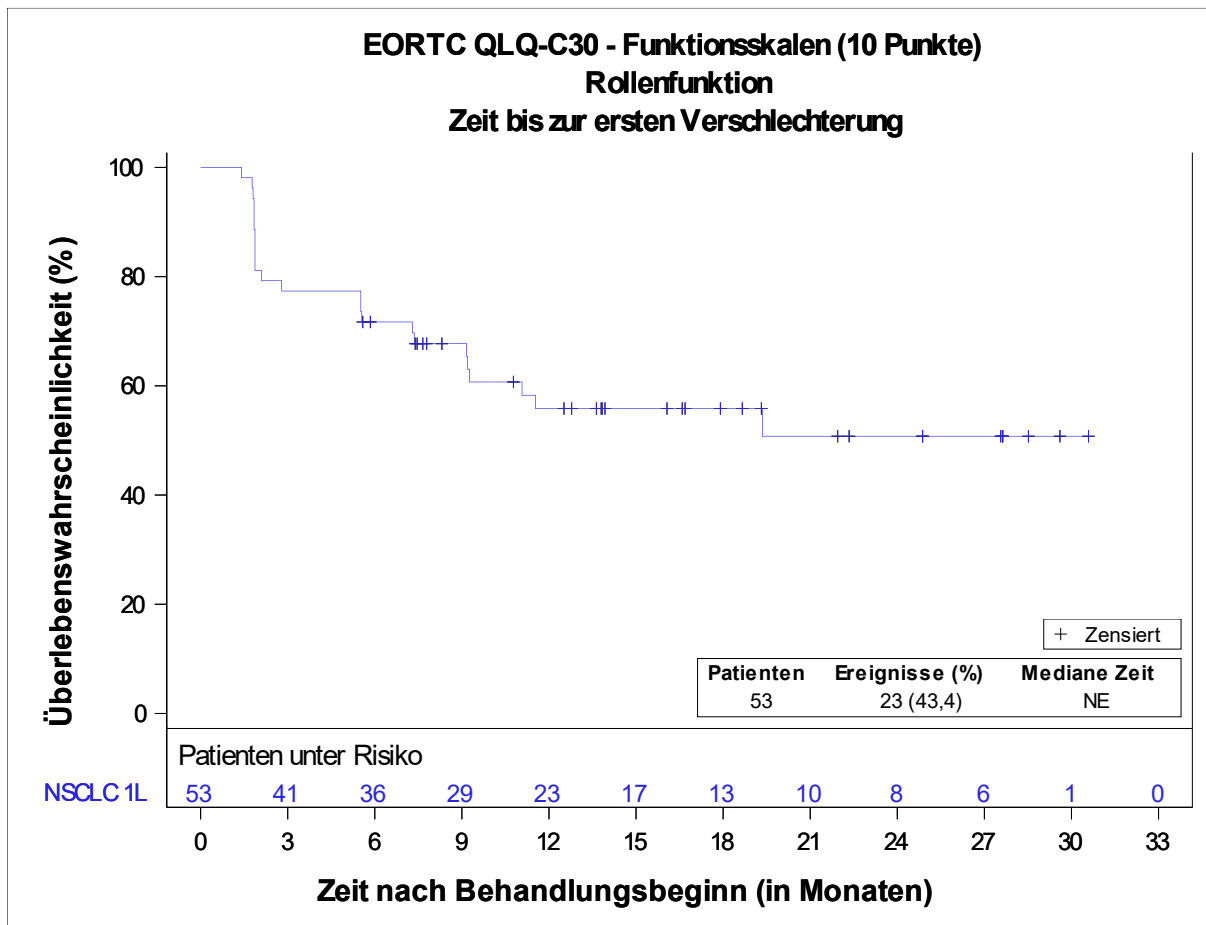


Abbildung 4-134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

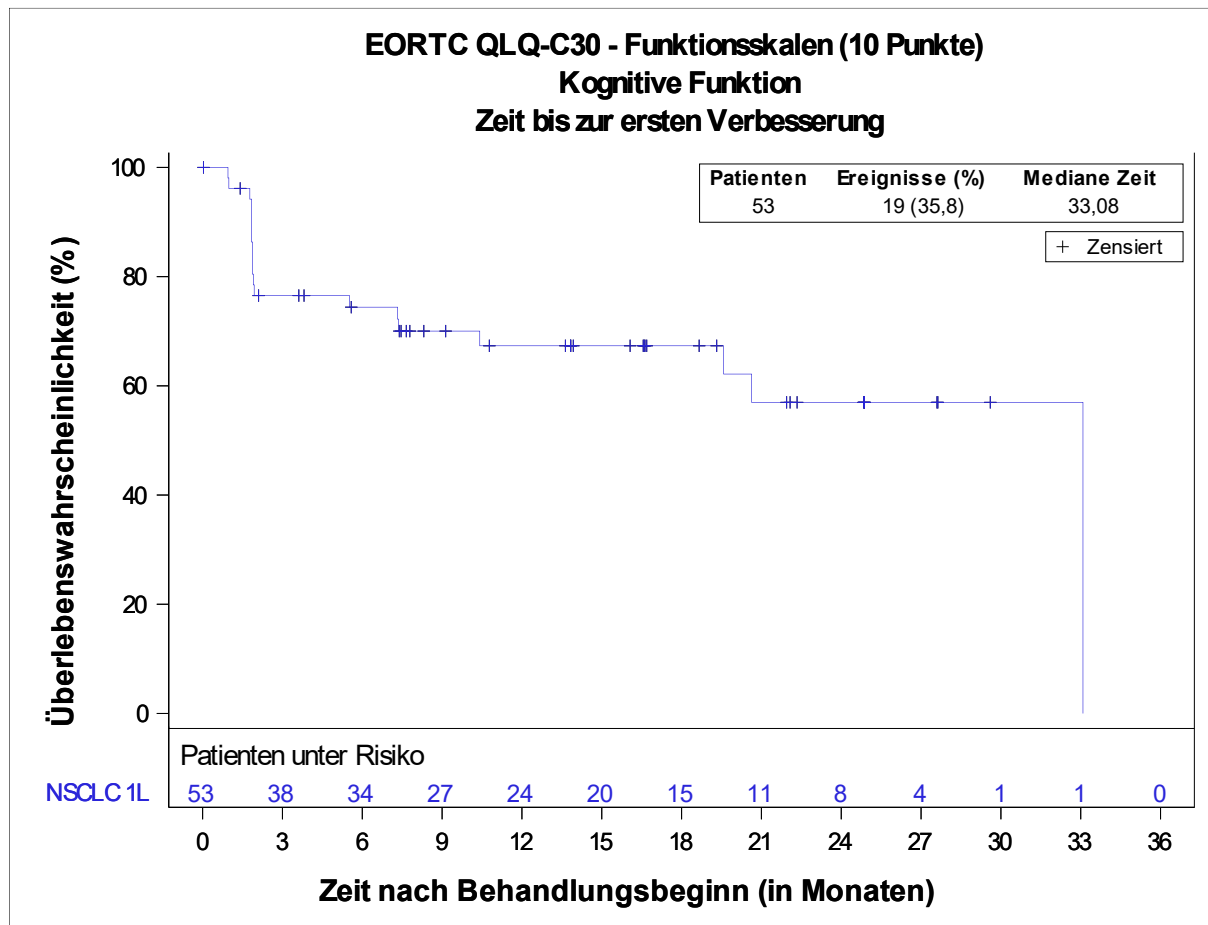


Abbildung 4-135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

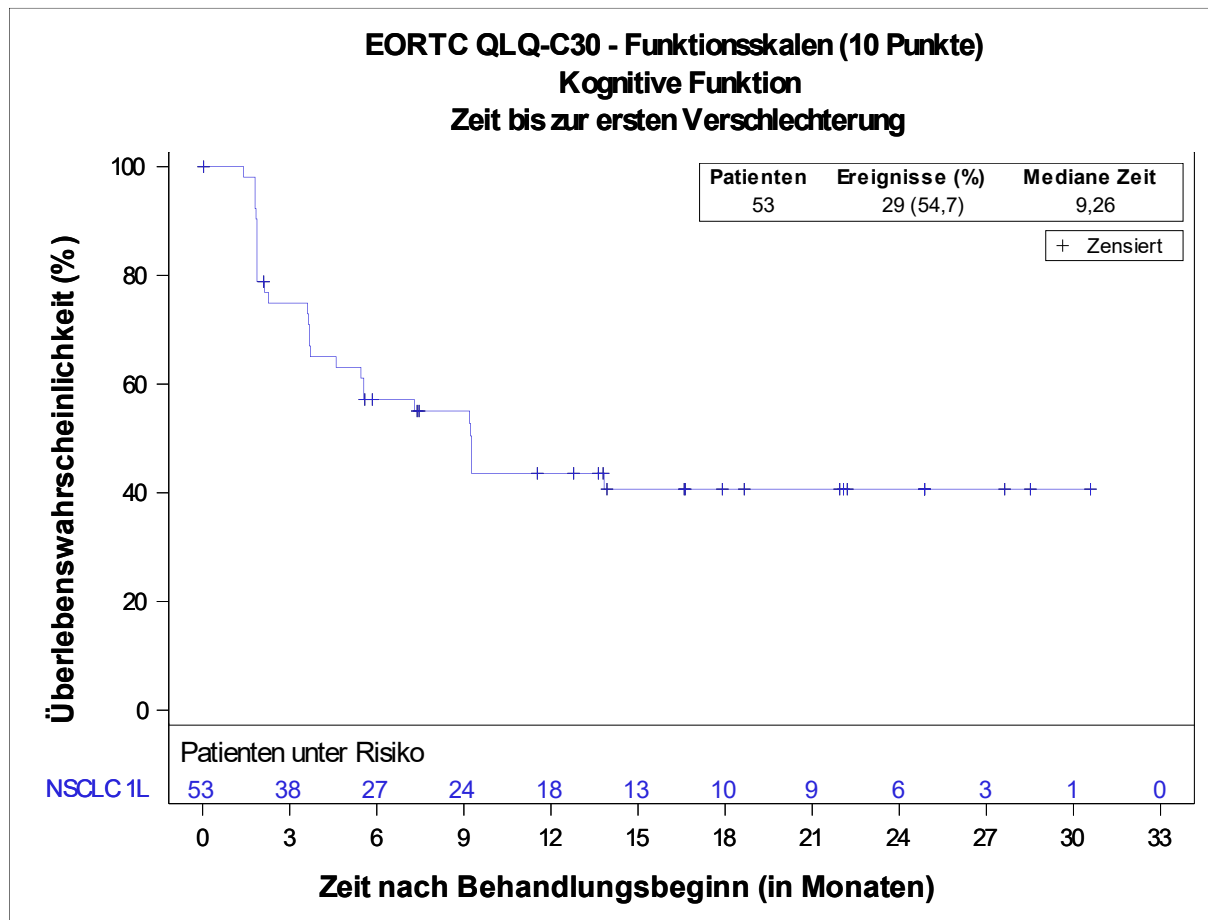


Abbildung 4-136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

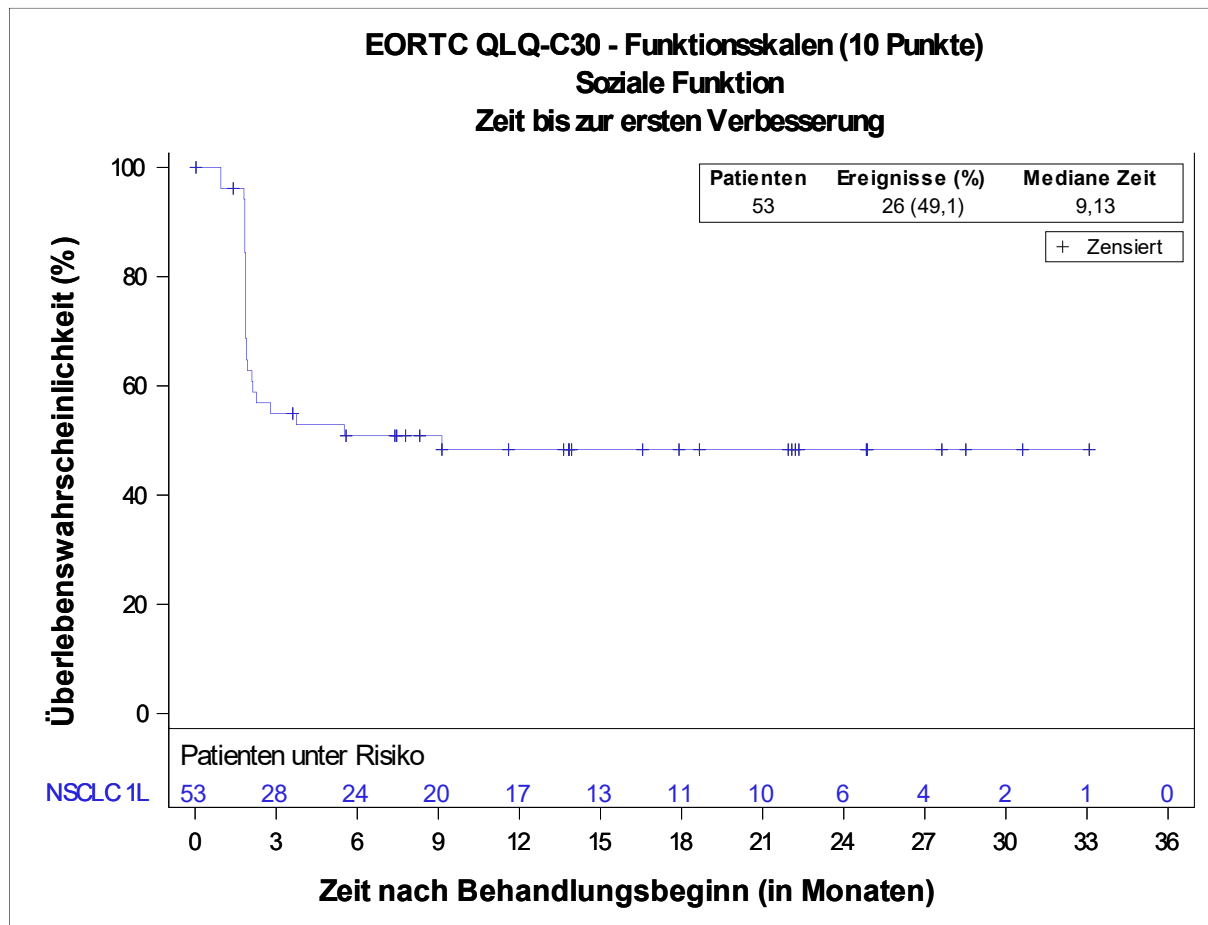


Abbildung 4-137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

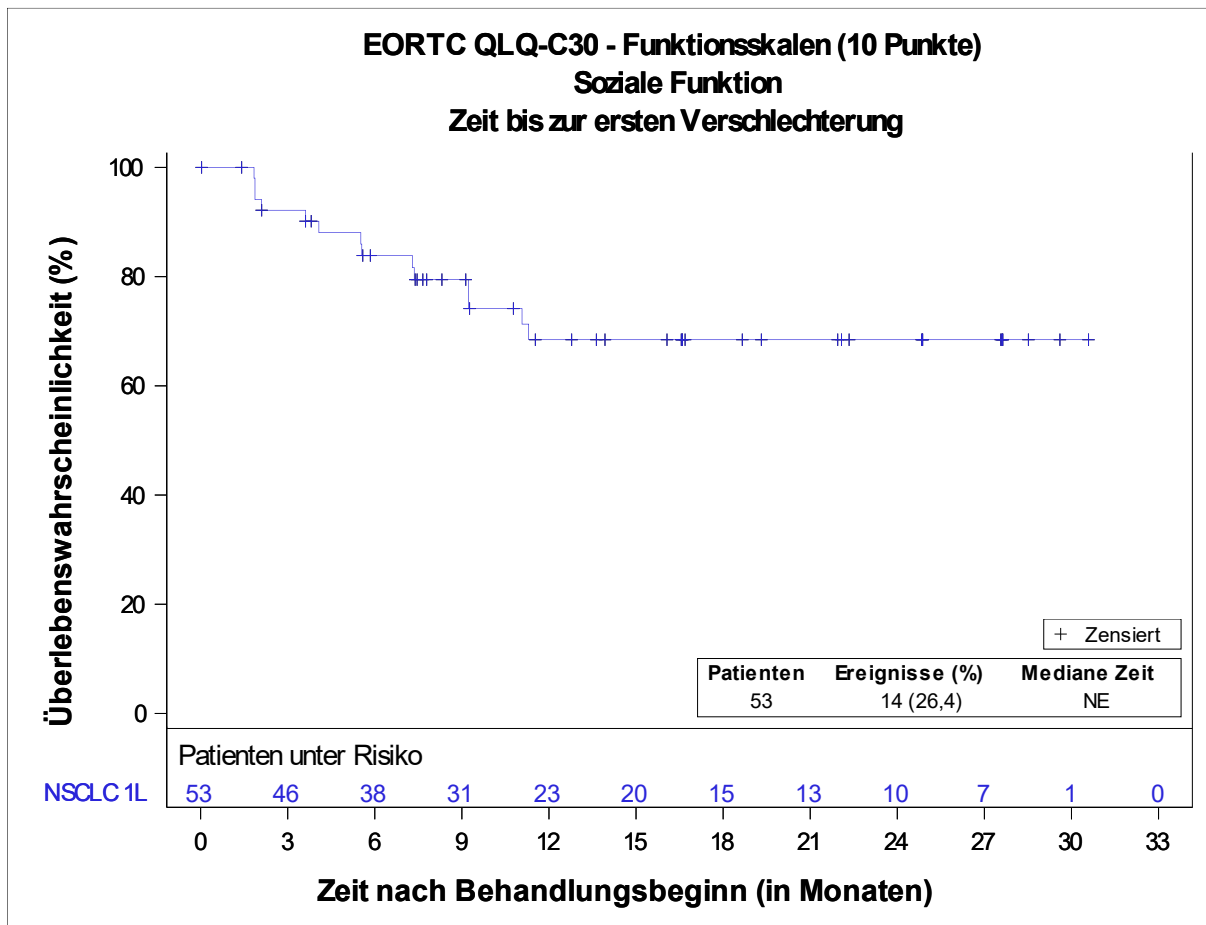


Abbildung 4-138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L*

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-K5: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen. des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-192 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	528,6
Zyklus 5 Tag 1	500,0
Zyklus 7 Tag 1	1.300,0
Zyklus 9 Tag 1	700,0
Zyklus 11 Tag 1	3.500,0
Zyklus 13 Tag 1	933,3
Zyklus 16 Tag 1	1.250,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	ND
Zyklus 25 Tag 1	1.600,0
Zyklus 28 Tag 1	1.200,0
Visite zum Ende der Behandlung	200,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); ND: Nicht definiert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-193 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.433,3
Zyklus 5 Tag 1	2.150,0
Zyklus 7 Tag 1	975,0
Zyklus 9 Tag 1	925,0
Zyklus 11 Tag 1	1.166,7
Zyklus 13 Tag 1	700,0
Zyklus 16 Tag 1	2.600,0
Zyklus 19 Tag 1	475,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	1.600,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	333,3
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-194 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.025,0
Zyklus 5 Tag 1	1.333,3
Zyklus 7 Tag 1	600,0
Zyklus 9 Tag 1	700,0
Zyklus 11 Tag 1	620,0
Zyklus 13 Tag 1	1.450,0
Zyklus 16 Tag 1	2.600,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	466,7
Zyklus 28 Tag 1	333,3
Visite zum Ende der Behandlung	300,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-195 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	360,0
Zyklus 5 Tag 1	650,0
Zyklus 7 Tag 1	616,7
Zyklus 9 Tag 1	485,7
Zyklus 11 Tag 1	660,0
Zyklus 13 Tag 1	700,0
Zyklus 16 Tag 1	1.250,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	500,0
Zyklus 25 Tag 1	1.600,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	333,3
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-196 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	275,0
Zyklus 5 Tag 1	330,0
Zyklus 7 Tag 1	320,0
Zyklus 9 Tag 1	400,0
Zyklus 11 Tag 1	200,0
Zyklus 13 Tag 1	675,0
Zyklus 16 Tag 1	440,0
Zyklus 19 Tag 1	228,6
Zyklus 22 Tag 1	500,0
Zyklus 25 Tag 1	750,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	300,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-197 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.025,0
Zyklus 5 Tag 1	760,0
Zyklus 7 Tag 1	740,0
Zyklus 9 Tag 1	700,0
Zyklus 11 Tag 1	414,3
Zyklus 13 Tag 1	675,0
Zyklus 16 Tag 1	2.600,0
Zyklus 19 Tag 1	475,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	466,7
Zyklus 28 Tag 1	1.200,0
Visite zum Ende der Behandlung	500,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.	

Anhang 4-K6: Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-198 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	51
Mittelwert (STD)	63,1 (24,90)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	44
LS Mean	12,40
[95%-KI]	[7,24, 17,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	42
LS Mean	15,02
[95%-KI]	[9,74, 20,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	42
LS Mean	14,68
[95%-KI]	[9,40, 19,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	40
LS Mean	11,46
[95%-KI]	[6,04, 16,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	36
LS Mean	16,23
[95%-KI]	[10,52, 21,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean	11,96
[95%-KI]	[5,81, 18,11]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	15,61
[95%-KI]	[9,01, 22,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	9,96
[95%-KI]	[2,82, 17,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	20,06
[95%-KI]	[11,97, 28,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	19,28
[95%-KI]	[10,97, 27,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	20,94
[95%-KI]	[11,44, 30,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	13,04
[95%-KI]	[0,93, 25,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-8,24
[95%-KI]	[-28,02, 11,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-1,96
[95%-KI]	[-36,21, 32,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	12
LS Mean	5,26
[95%-KI]	[-4,63, 15,16]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-199 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	74,3 (24,75)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	11,85
[95%-KI]	[6,69, 17,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	14,63
[95%-KI]	[9,41, 19,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	11,74
[95%-KI]	[6,40, 17,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	10,95
[95%-KI]	[5,48, 16,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	11,41
[95%-KI]	[5,74, 17,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	6,96
[95%-KI]	[0,77, 13,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	10,49
[95%-KI]	[3,75, 17,23]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	5,50
[95%-KI]	[-1,80, 12,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	16,51
[95%-KI]	[8,24, 24,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	16,12
[95%-KI]	[7,61, 24,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	14,51
[95%-KI]	[4,79, 24,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	17,99
[95%-KI]	[5,61, 30,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	18,13
[95%-KI]	[-2,08, 38,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	12,74
[95%-KI]	[-22,26, 47,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	6,21
[95%-KI]	[-3,53, 15,94]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-200 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	52
Mittelwert (STD)	72,8 (20,88)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	13,34
[95%-KI]	[8,39, 18,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	13,47
[95%-KI]	[8,41, 18,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	42
LS Mean	10,16
[95%-KI]	[5,04, 15,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	40
LS Mean	10,07
[95%-KI]	[4,82, 15,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	36
LS Mean	9,93
[95%-KI]	[4,40, 15,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean	15,00
[95%-KI]	[9,04, 20,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	13,00
[95%-KI]	[6,61, 19,38]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	7,60
[95%-KI]	[0,67, 14,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	15,59
[95%-KI]	[7,76, 23,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	14,25
[95%-KI]	[6,19, 22,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	9,57
[95%-KI]	[0,36, 18,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	3,28
[95%-KI]	[-8,48, 15,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	4,04
[95%-KI]	[-15,19, 23,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-0,70
[95%-KI]	[-34,05, 32,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	12
LS Mean	8,31
[95%-KI]	[-1,27, 17,89]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-201 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30
 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
 Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	53
Mittelwert (STD)	66,4 (34,36)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	46
LS Mean	14,10
[95%-KI]	[6,97, 21,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	21,10
[95%-KI]	[13,90, 28,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	15,56
[95%-KI]	[8,19, 22,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	41
LS Mean	16,30
[95%-KI]	[8,75, 23,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	38
LS Mean	16,32
[95%-KI]	[8,48, 24,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	32
LS Mean	14,60
[95%-KI]	[6,05, 23,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	17,26
[95%-KI]	[7,96, 26,56]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	11,40
[95%-KI]	[1,32, 21,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	23,66
[95%-KI]	[12,25, 35,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	27,96
[95%-KI]	[16,22, 39,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	20,46
[95%-KI]	[7,06, 33,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	29,48
[95%-KI]	[12,39, 46,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	7,33
[95%-KI]	[-20,57, 35,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	0,53
[95%-KI]	[-47,79, 48,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	13
LS Mean	10,81
[95%-KI]	[-2,61, 24,23]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-202 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	52
Mittelwert (STD)	85,6 (18,09)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	0,96
[95%-KI]	[-3,41, 5,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	1,40
[95%-KI]	[-3,07, 5,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	42
LS Mean	-0,47
[95%-KI]	[-4,99, 4,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	40
LS Mean	1,60
[95%-KI]	[-3,03, 6,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	36
LS Mean	-4,65
[95%-KI]	[-9,53, 0,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean	2,68
[95%-KI]	[-2,58, 7,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	-0,03
[95%-KI]	[-5,67, 5,61]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	-4,46
[95%-KI]	[-10,57, 1,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	4,85
[95%-KI]	[-2,08, 11,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	3,75
[95%-KI]	[-3,37, 10,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	3,50
[95%-KI]	[-4,63, 11,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	4,46
[95%-KI]	[-5,91, 14,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	5,17
[95%-KI]	[-11,79, 22,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	8,17
[95%-KI]	[-21,18, 37,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	12
LS Mean	0,03
[95%-KI]	[-8,45, 8,51]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Tabelle 4-203 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	52
Mittelwert (STD)	71,8 (33,75)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	45
LS Mean	16,17
[95%-KI]	[10,10, 22,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	43
LS Mean	15,15
[95%-KI]	[8,94, 21,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	42
LS Mean	12,56
[95%-KI]	[6,27, 18,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	40
LS Mean	10,64
[95%-KI]	[4,20, 17,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	36
LS Mean	12,03
[95%-KI]	[5,24, 18,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean	11,50
[95%-KI]	[4,18, 18,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	27
LS Mean	14,31
[95%-KI]	[6,46, 22,15]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	23
LS Mean	8,36
[95%-KI]	[-0,13, 16,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean	20,28
[95%-KI]	[10,66, 29,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean	15,82
[95%-KI]	[5,93, 25,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean	20,22
[95%-KI]	[8,92, 31,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean	23,03
[95%-KI]	[8,62, 37,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean	-2,58
[95%-KI]	[-26,11, 20,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean	-4,06
[95%-KI]	[-44,79, 36,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	12
LS Mean	13,63
[95%-KI]	[1,87, 25,39]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate (Least Squares); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung (Standard Deviation). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.	

Anhang 4-L: Ergänzende Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Anhang 4-L1: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-204 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (15 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (28,3)
Zensierte Patienten, n (%)	38 (71,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (3,8)
Zensierte Patienten, n (%)	51 (96,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.	

Tabelle 4-205 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Physische Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		9 (17,0)
Zensierte Patienten, n (%)		44 (83,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		0
Zensierte Patienten, n (%)		53 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-206 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [16,53; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		4 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)		49 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-207 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Rollenfunktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		17 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)		36 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		2 (3,8)
Zensierte Patienten, n (%)		51 (96,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-208 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)		47 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		12 (22,6)
Zensierte Patienten, n (%)		41 (77,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-209 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Soziale Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		16 (30,2)
Zensierte Patienten, n (%)		37 (69,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		3 (5,7)
Zensierte Patienten, n (%)		50 (94,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 15 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 15 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Anhang 4-L2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-210 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (15 Punkte)		
Globaler Gesundheitsstatus		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		33 (62,3)
Zensierte Patienten, n (%)		20 (37,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		2,79 [1,87; 9,23]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		22 (41,5)
Zensierte Patienten, n (%)		31 (58,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		27,63 [10,41; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-211 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Physische Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		23 (43,4)
Zensierte Patienten, n (%)		30 (56,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		24,87 [3,71; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		9 (17,0)
Zensierte Patienten, n (%)		44 (83,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [27,86; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-212 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		35 (66,0)
Zensierte Patienten, n (%)		18 (34,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		3,48 [1,87; 7,39]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		18 (34,0)
Zensierte Patienten, n (%)		35 (66,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [9,13; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-213 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		28 (52,8)
Zensierte Patienten, n (%)		25 (47,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		5,52 [1,94; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		23 (43,4)
Zensierte Patienten, n (%)		30 (56,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [9,20; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-214 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		19 (35,8)
Zensierte Patienten, n (%)		34 (64,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		33,08 [19,58; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		29 (54,7)
Zensierte Patienten, n (%)		24 (45,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		9,26 [4,60; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Tabelle 4-215 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt		Selpercatinib NSCLC 1L (N' = 53) (N = 69)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)		
Soziale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		26 (49,1)
Zensierte Patienten, n (%)		27 (50,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		9,13 [1,94; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		14 (26,4)
Zensierte Patienten, n (%)		39 (73,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [NE; NE]
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Score des globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsscores.		

Anhang 4-L3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C3 (ergänzende Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

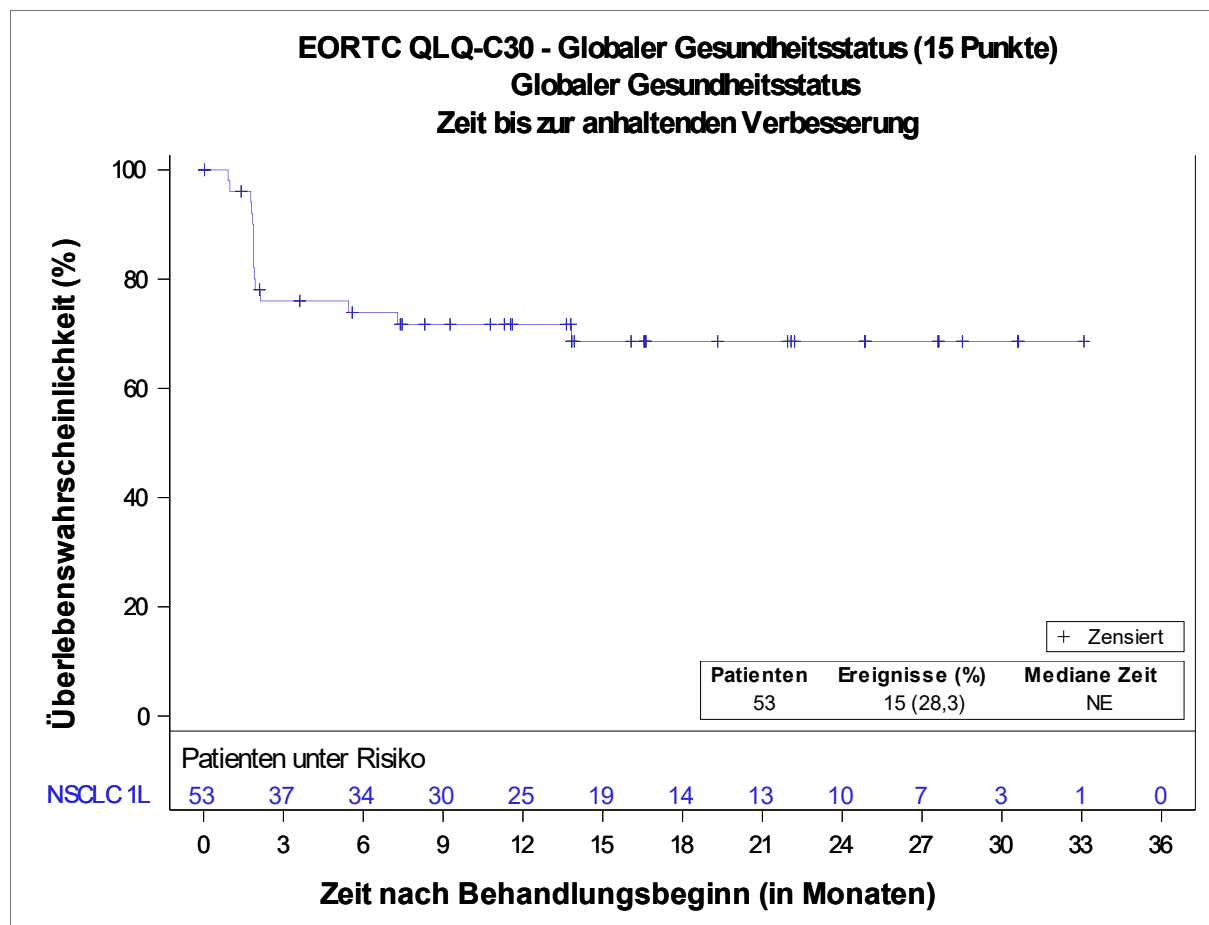


Abbildung 4-139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

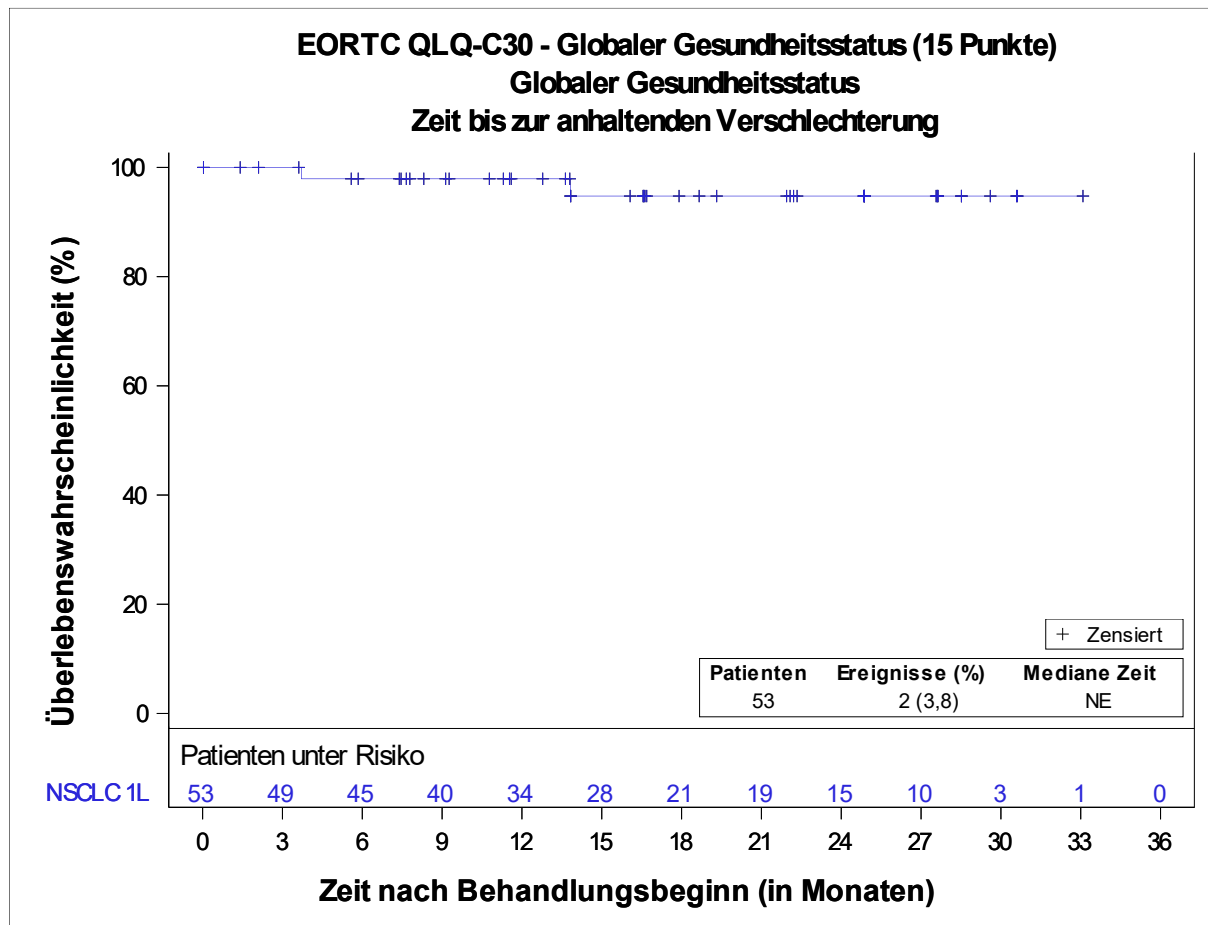


Abbildung 4-140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

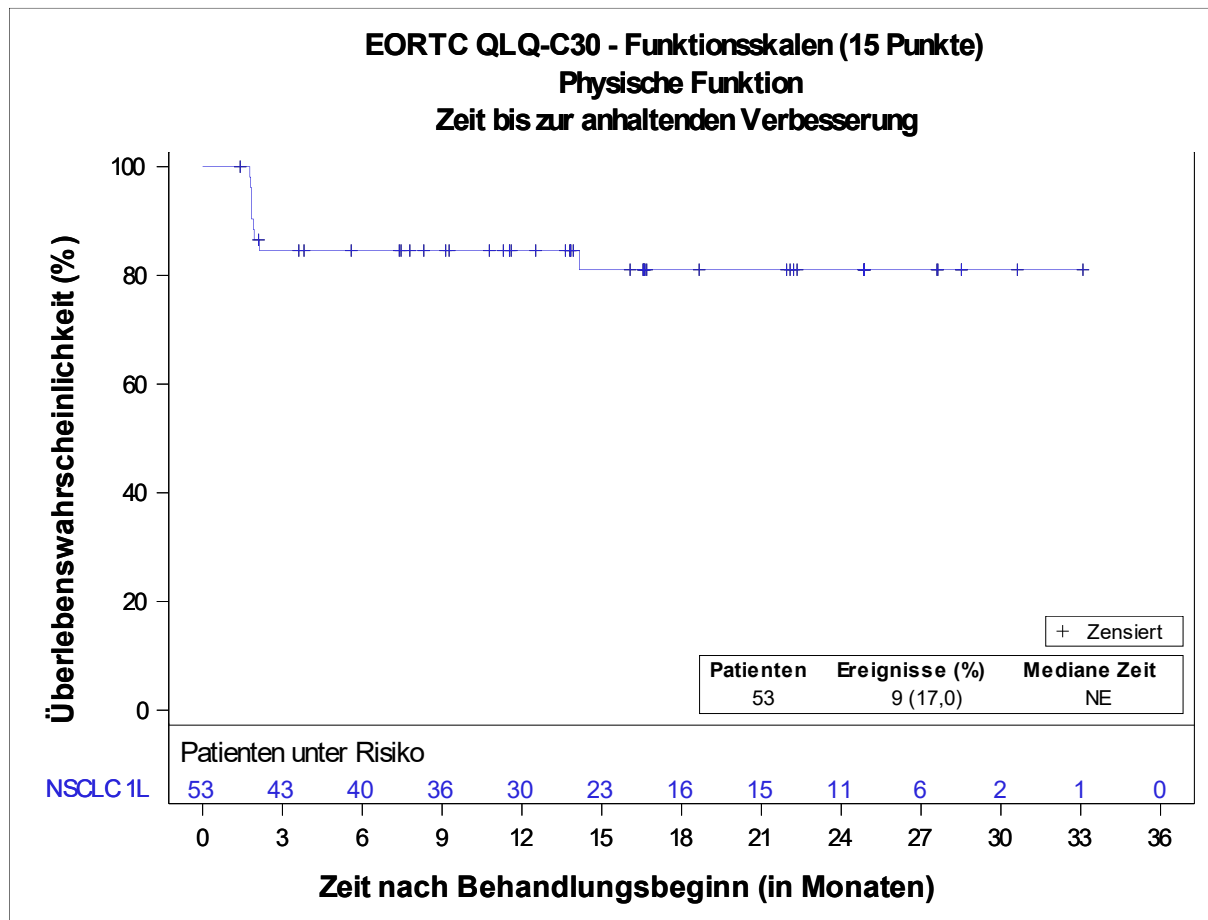


Abbildung 4-141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

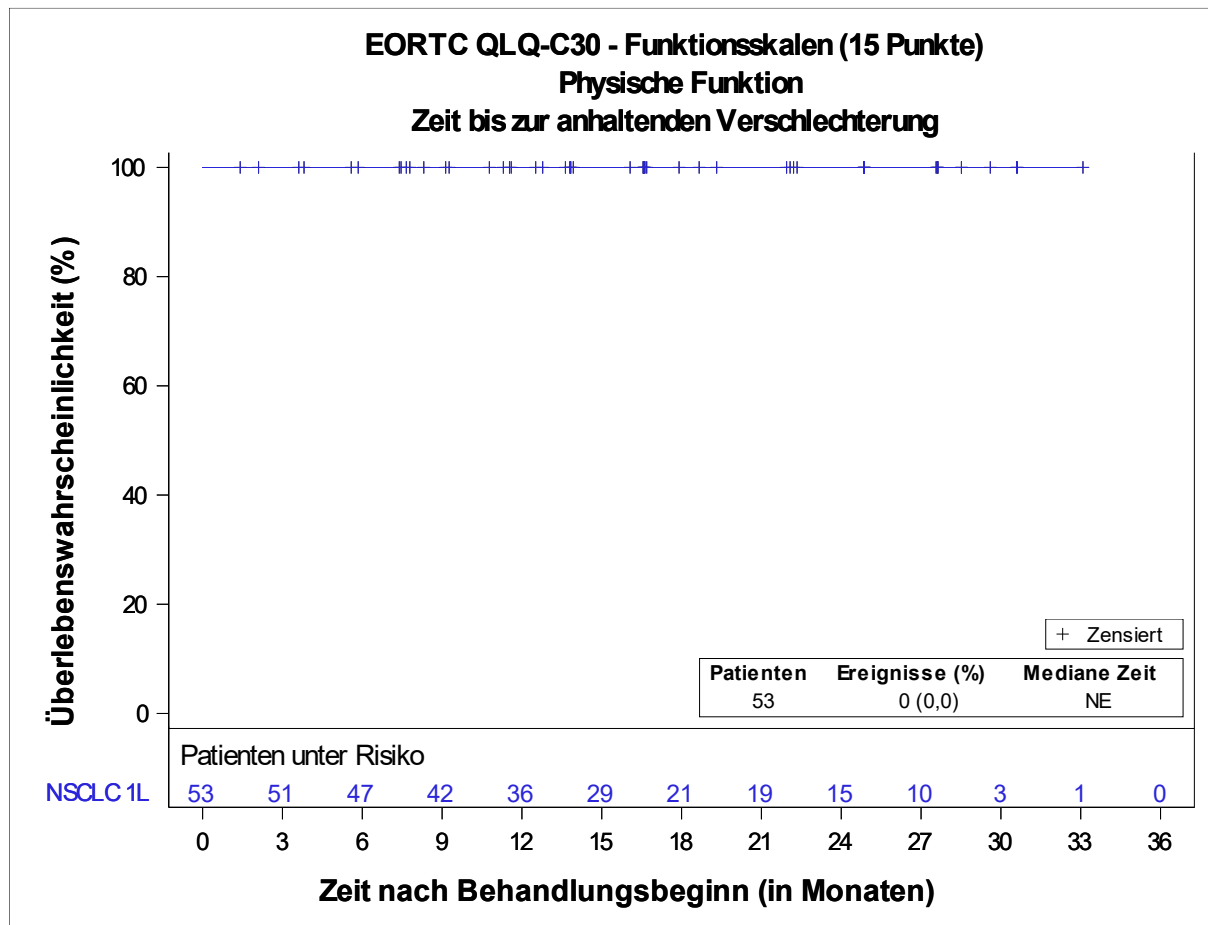


Abbildung 4-142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

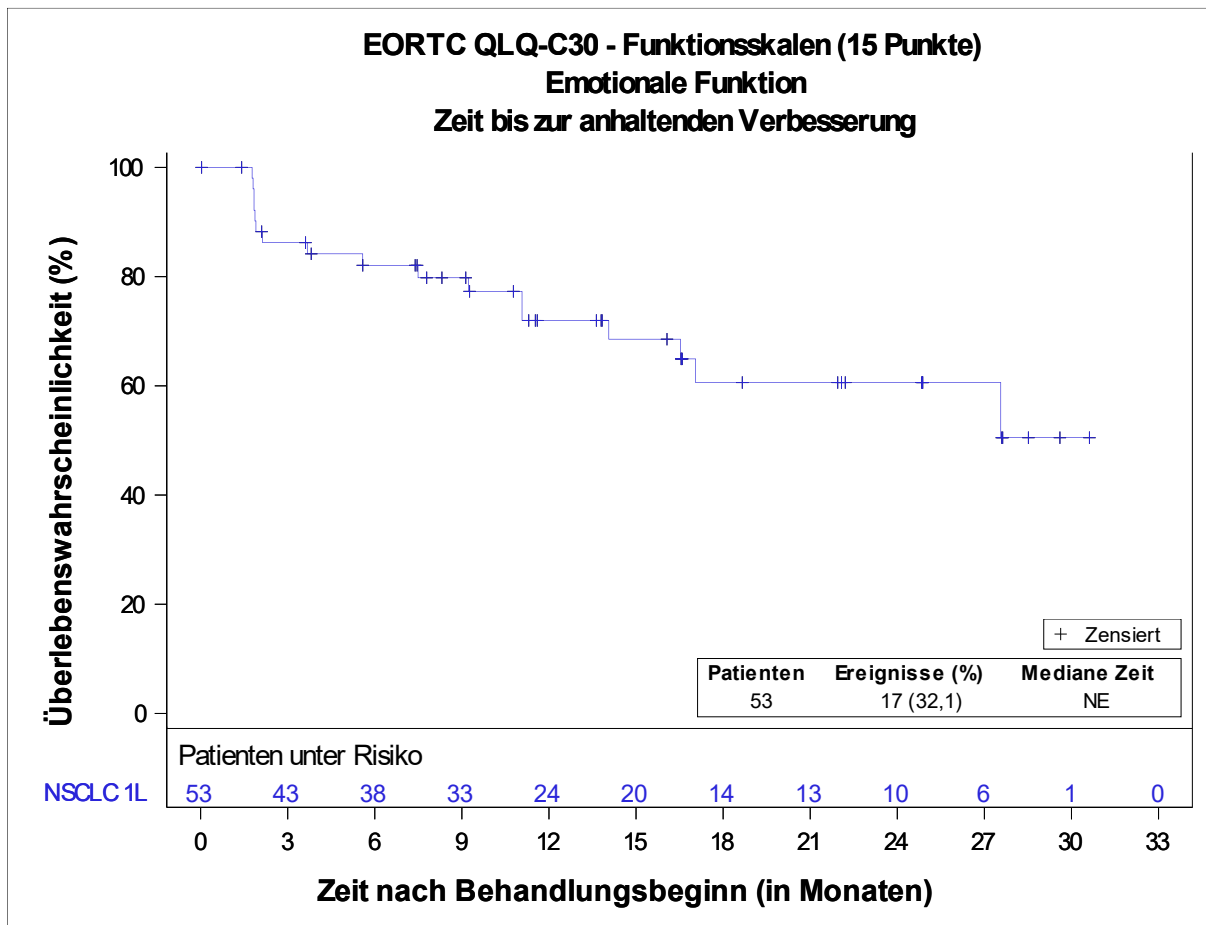


Abbildung 4-143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

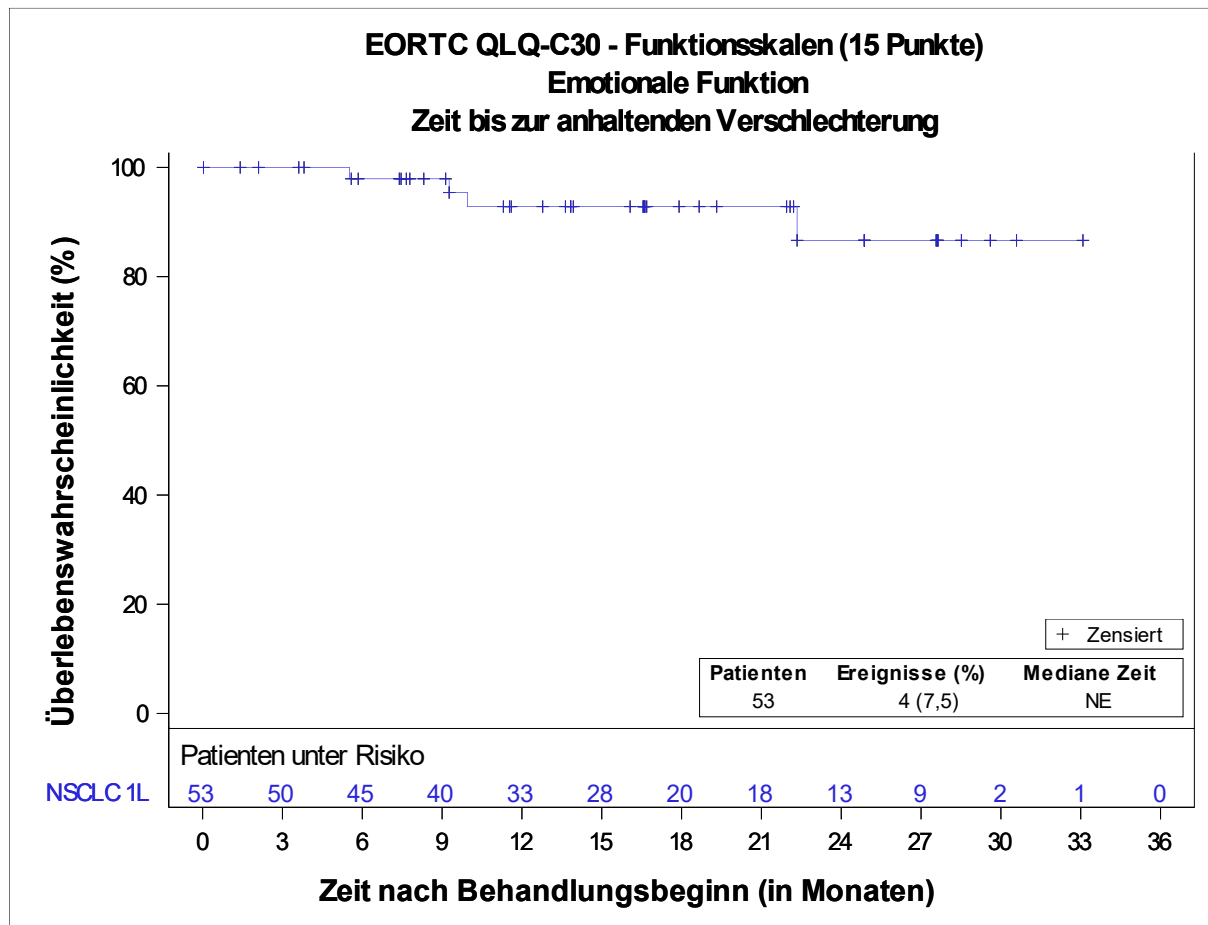


Abbildung 4-144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

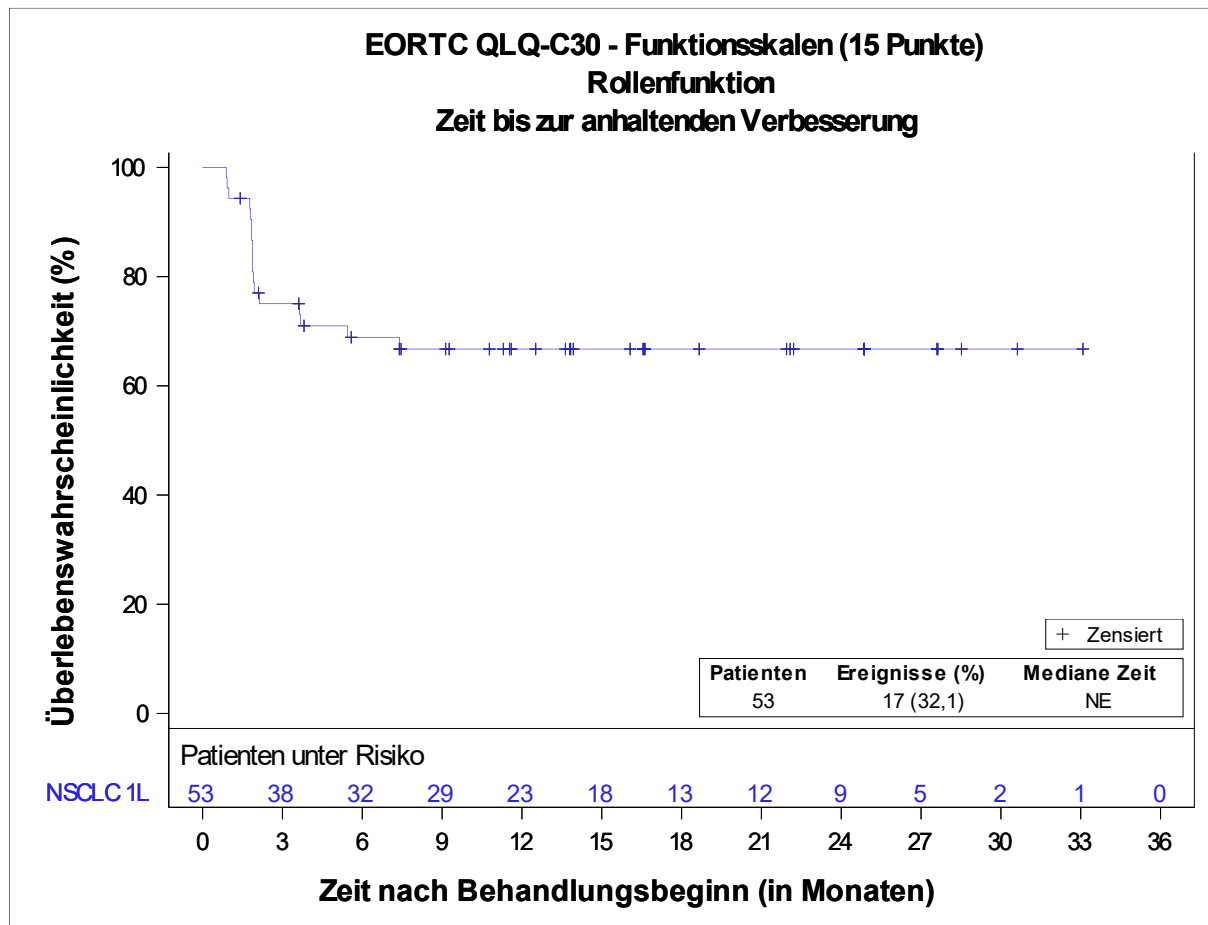


Abbildung 4-145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

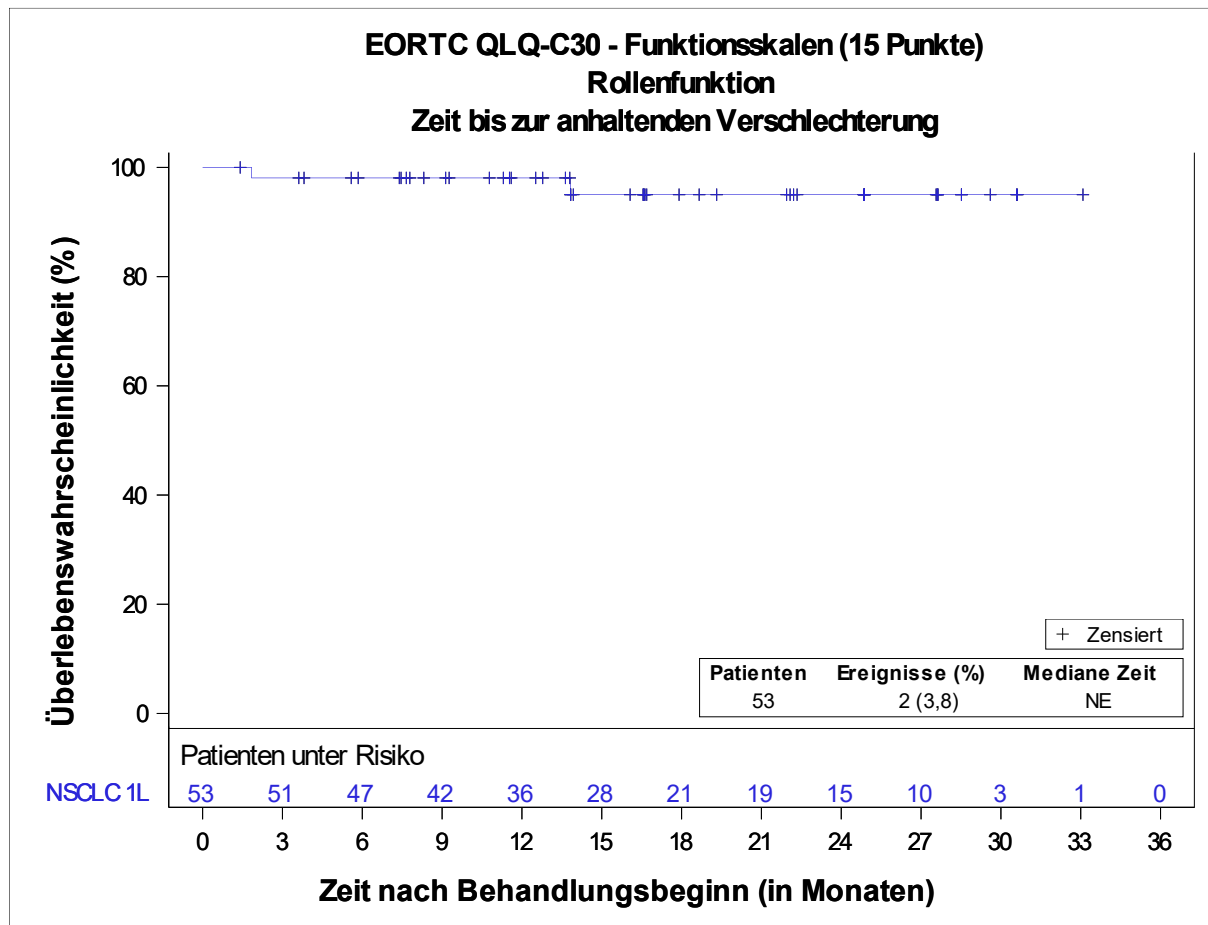


Abbildung 4-146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

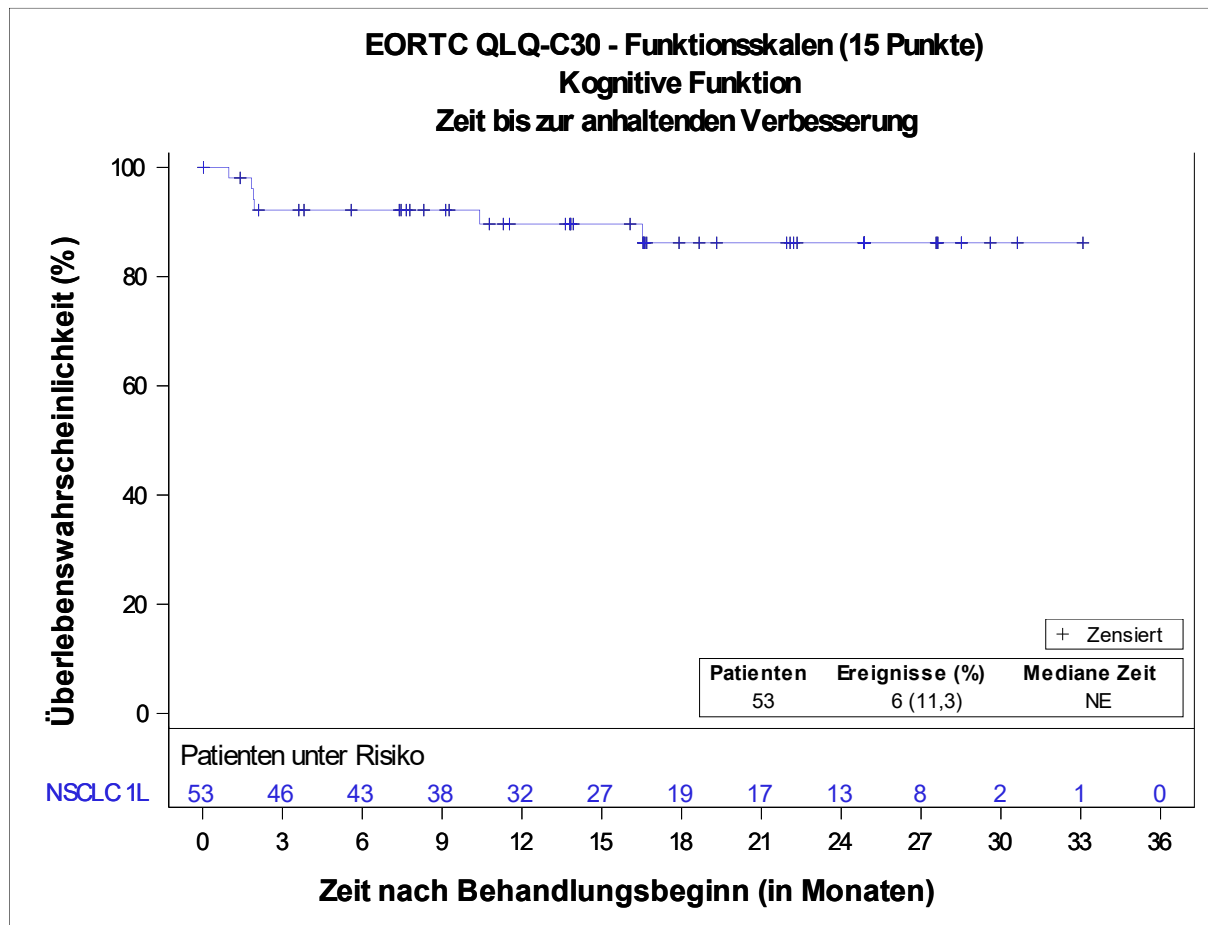


Abbildung 4-147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L
 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

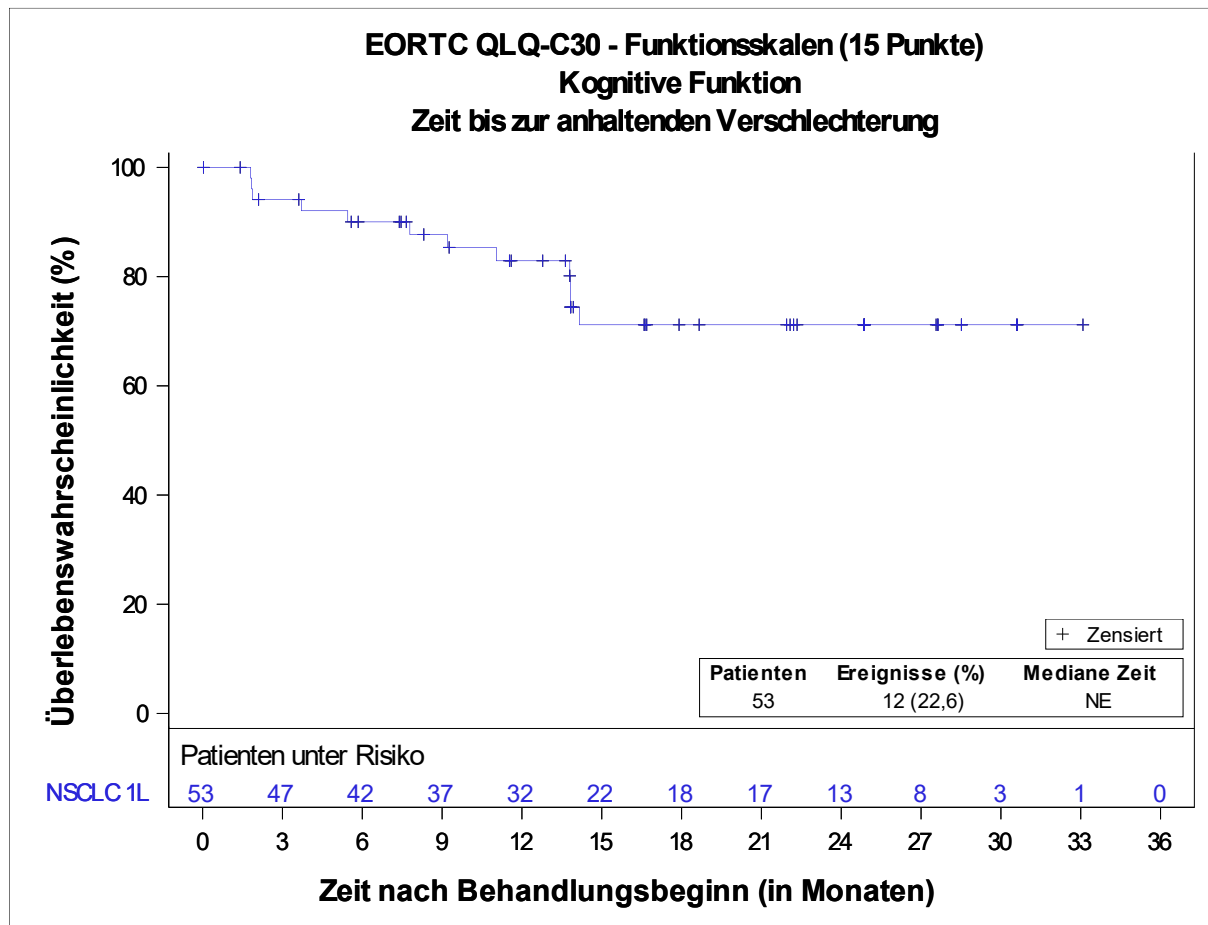


Abbildung 4-148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

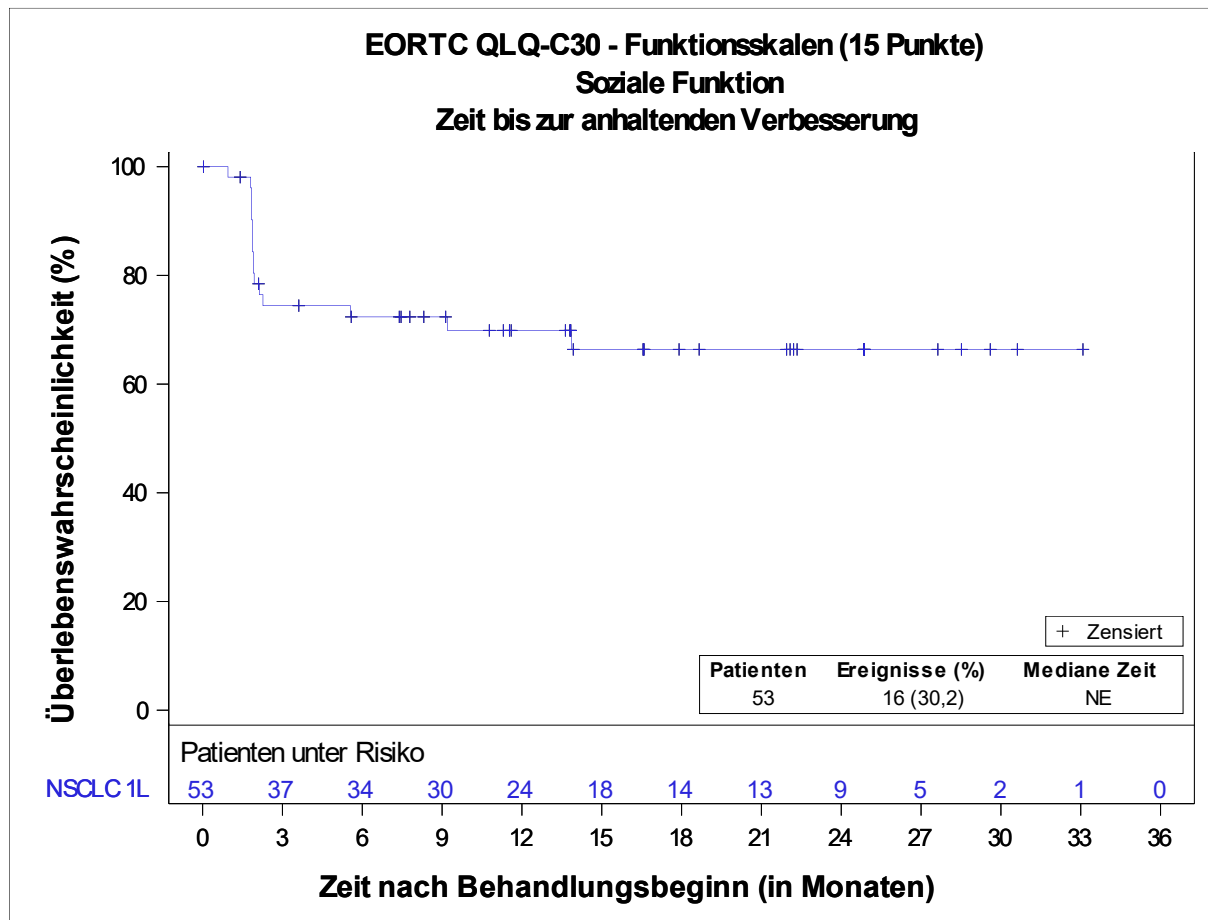


Abbildung 4-149 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L 1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

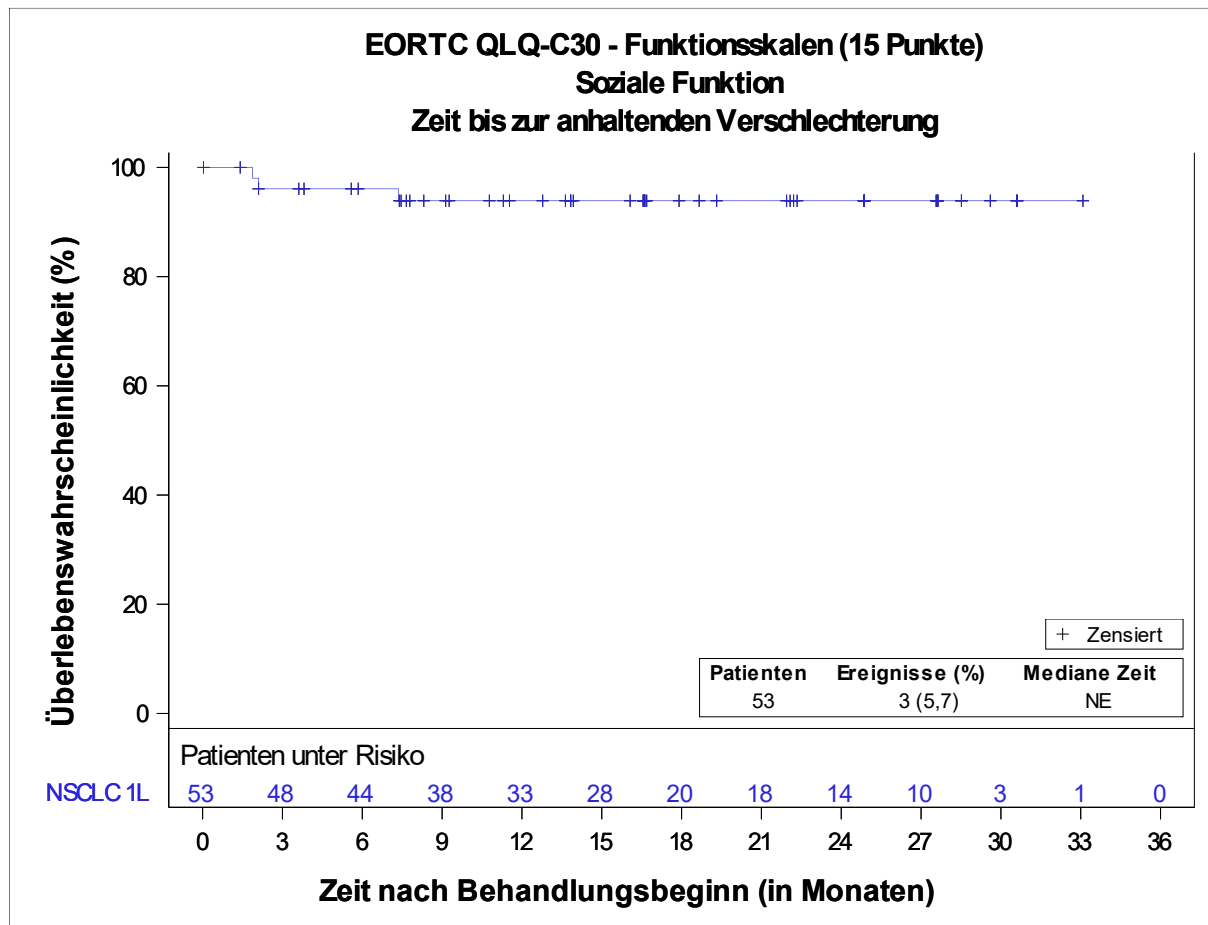


Abbildung 4-150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-L4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion anhand des EORTC QLQ-C3 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

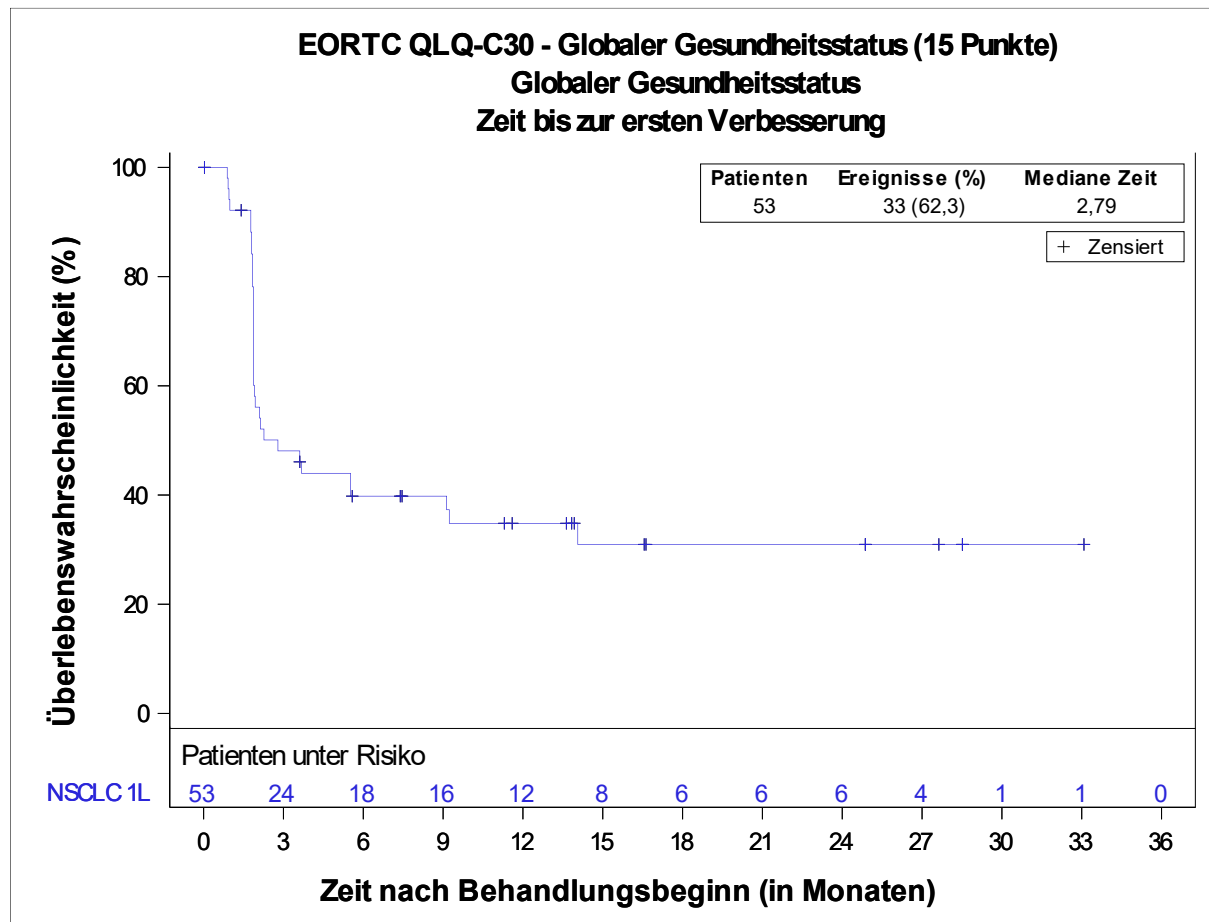


Abbildung 4-151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

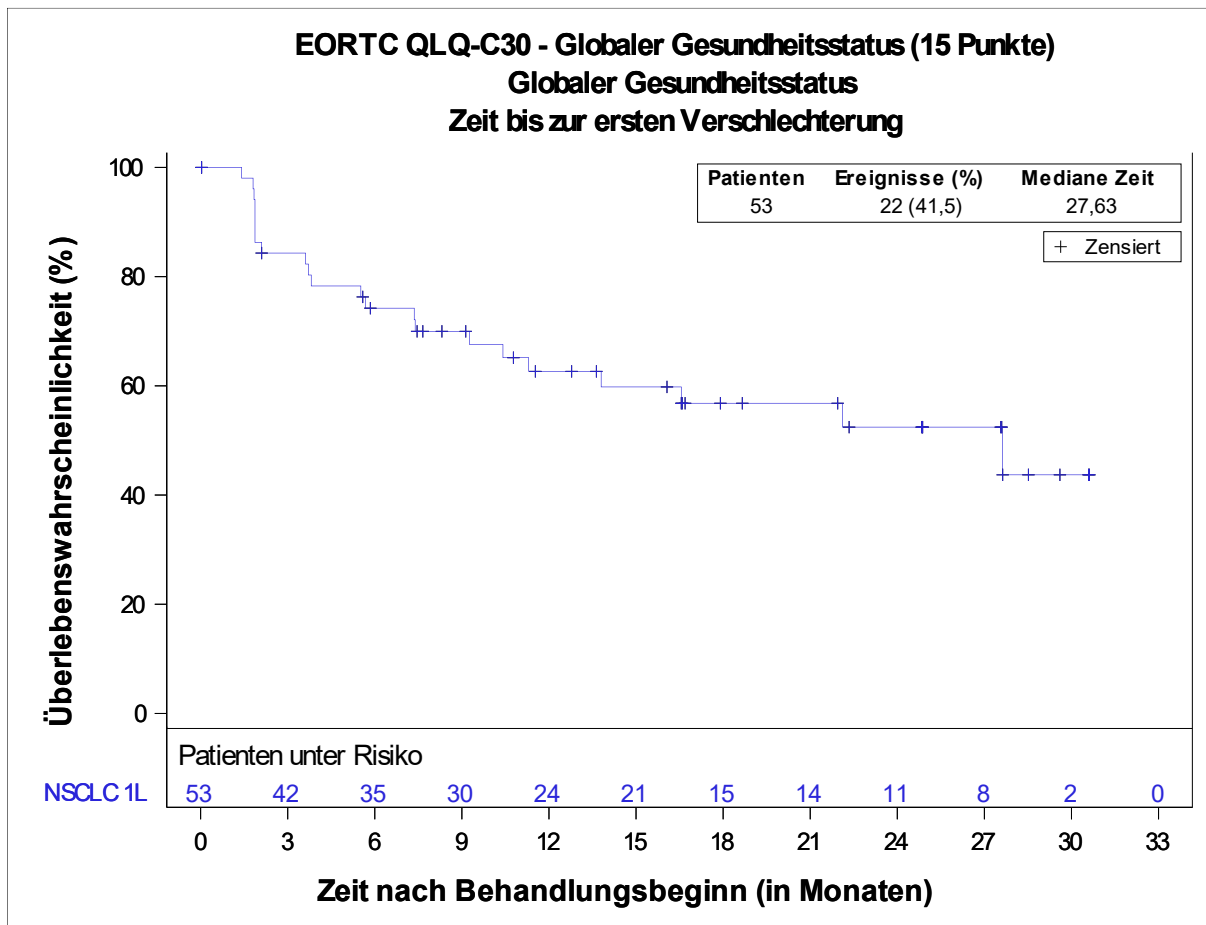


Abbildung 4-152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

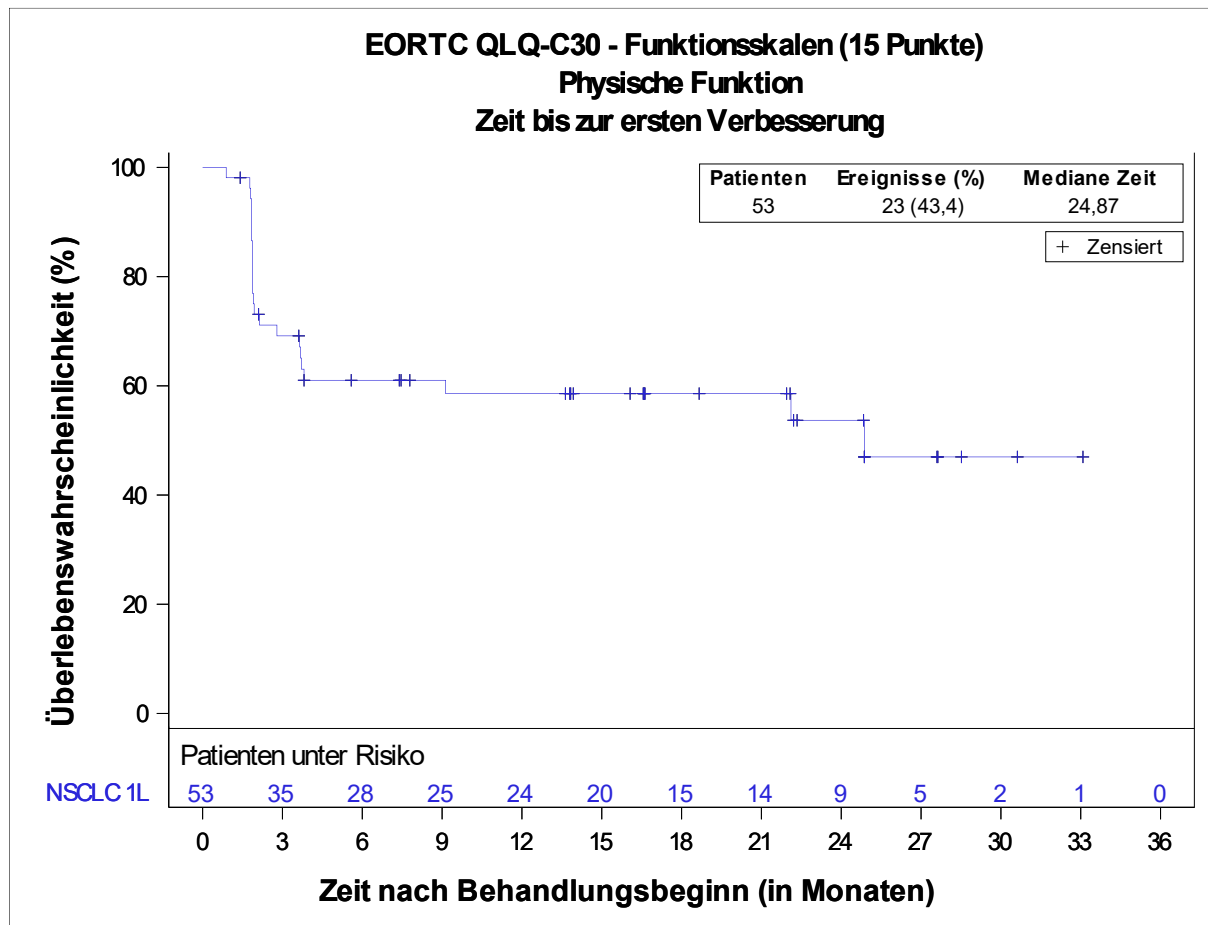


Abbildung 4-153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

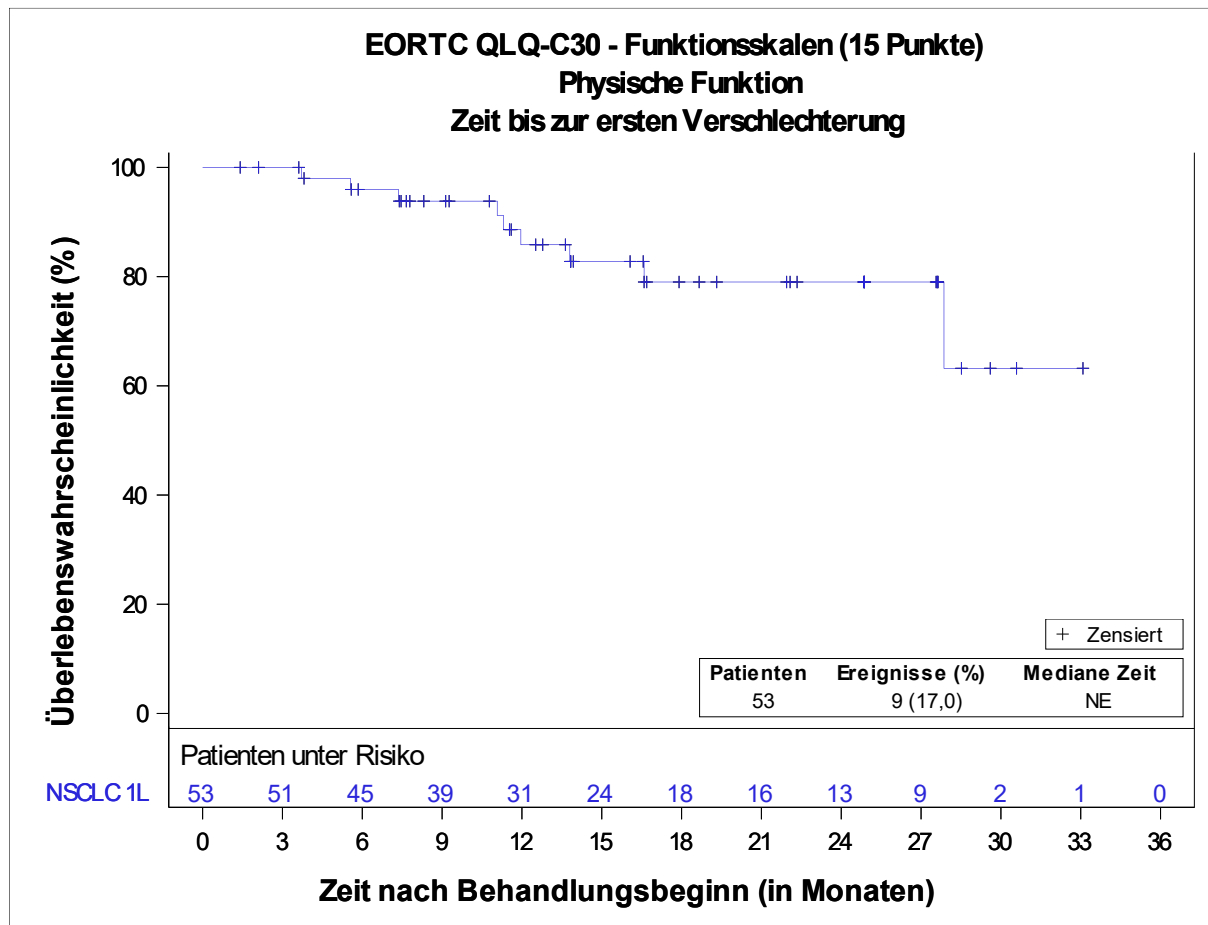


Abbildung 4-154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

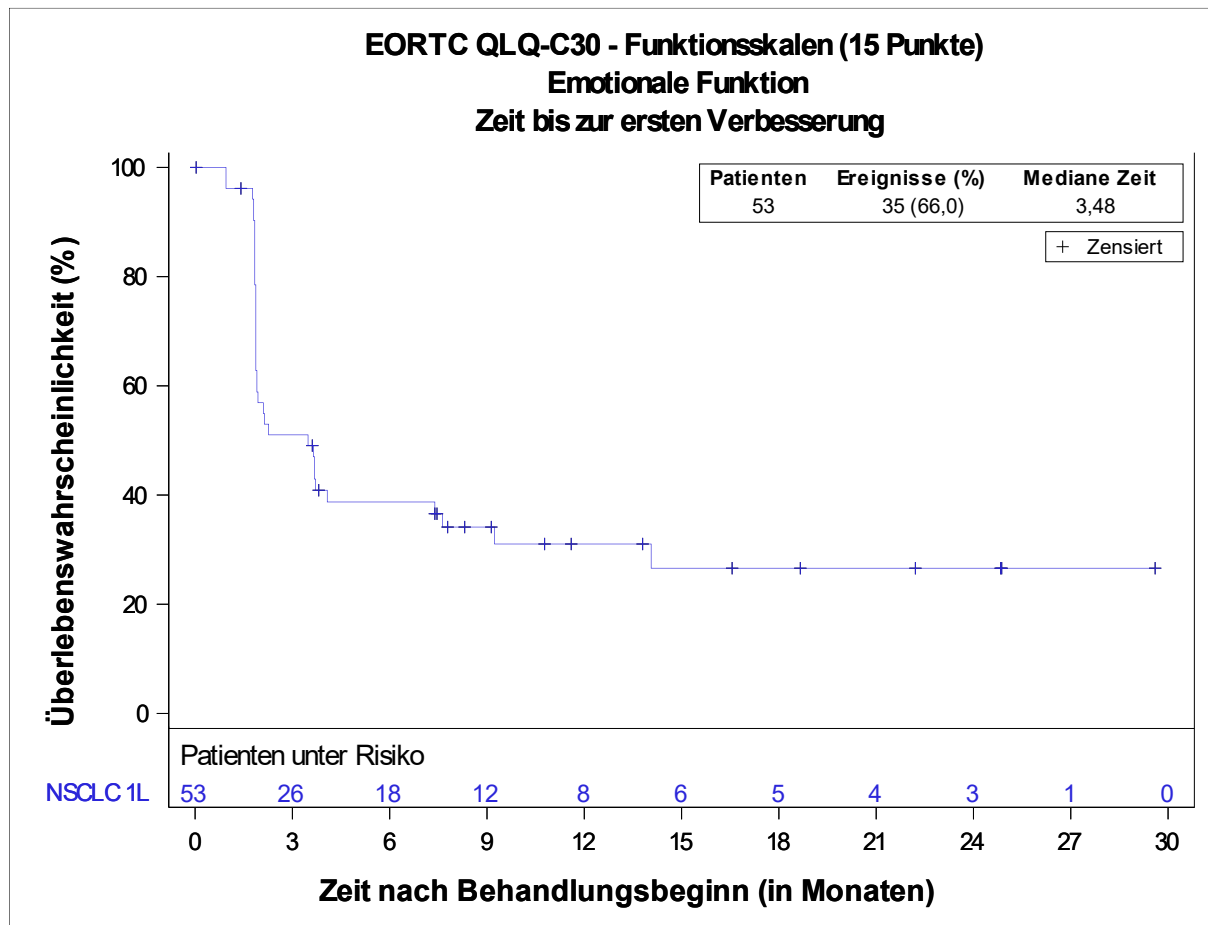


Abbildung 4-155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

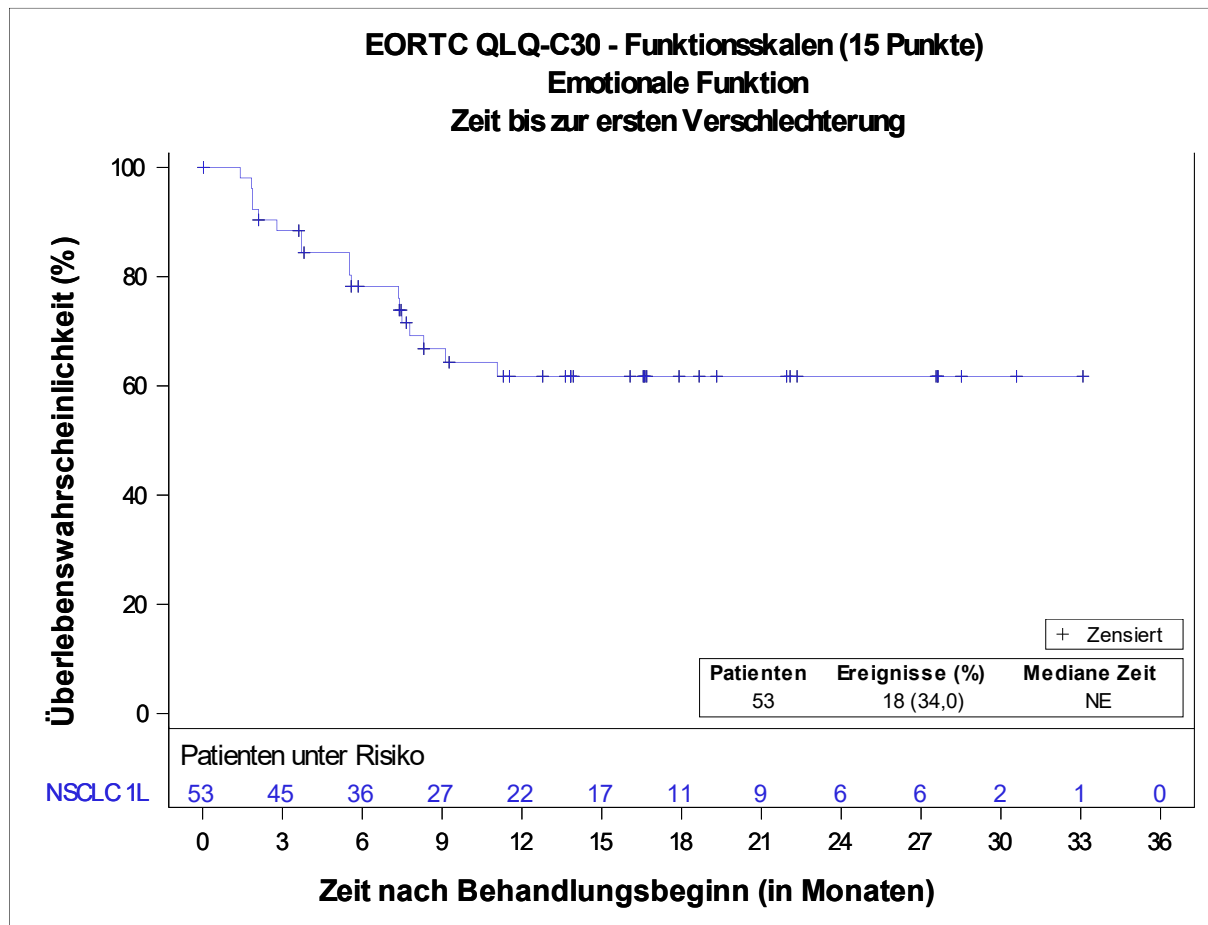


Abbildung 4-156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

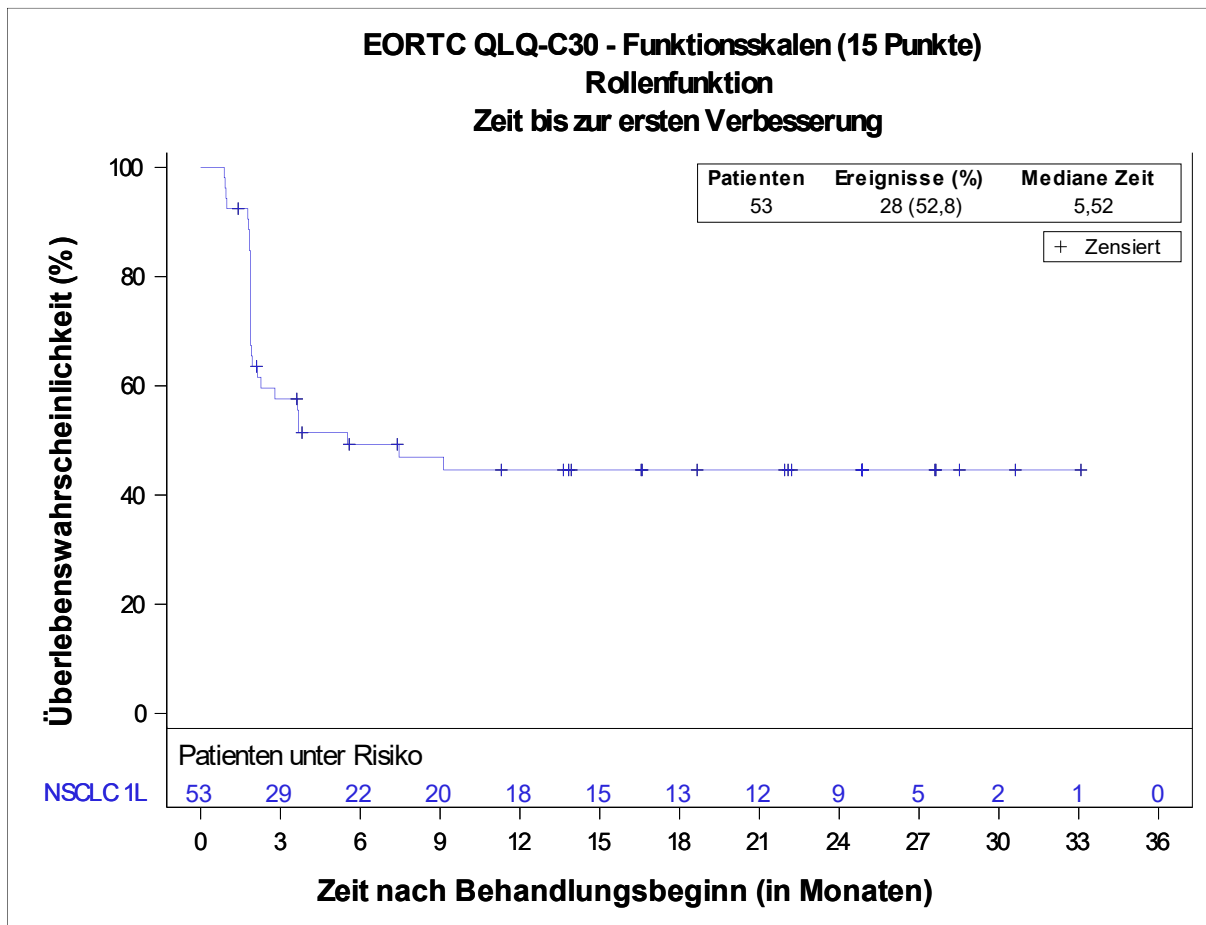


Abbildung 4-157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

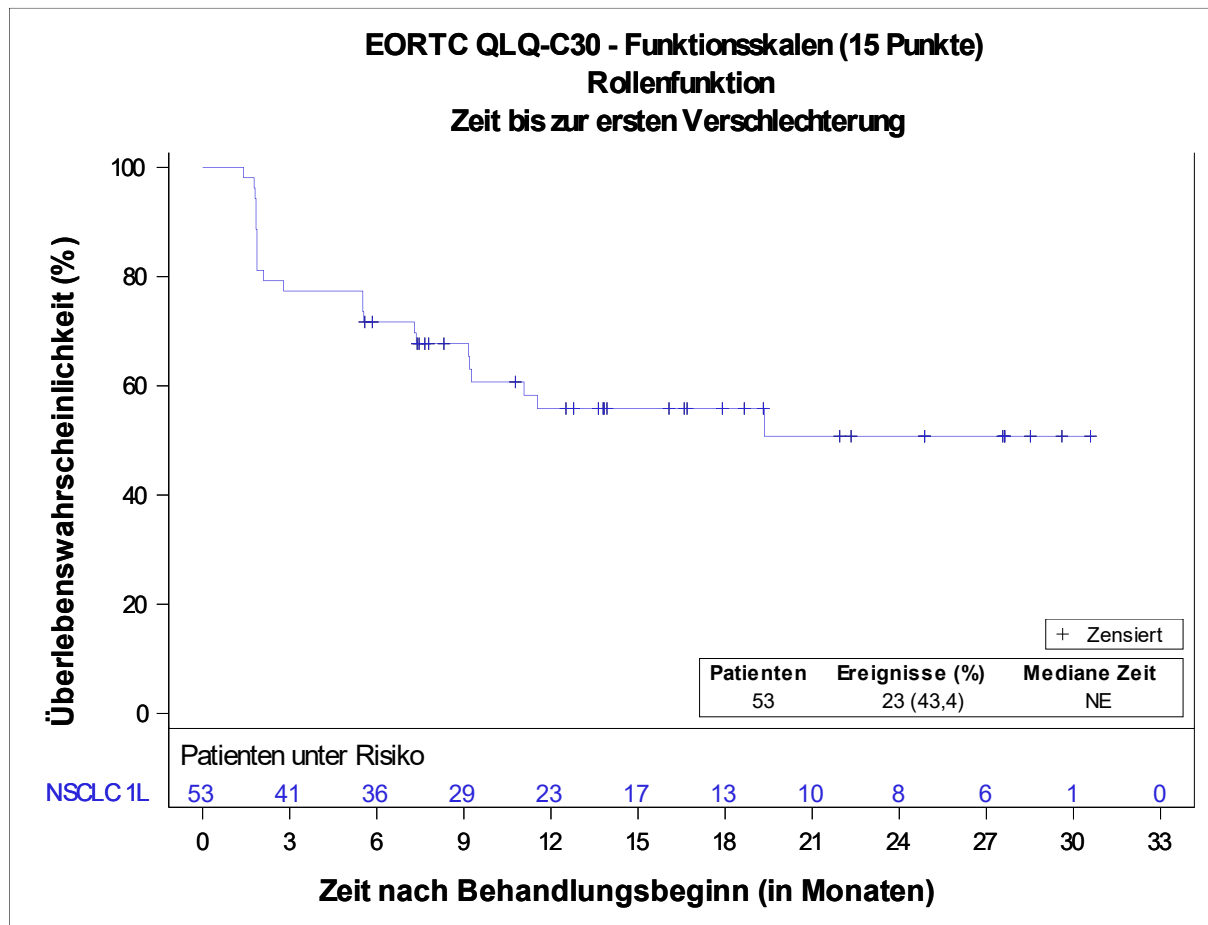


Abbildung 4-158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

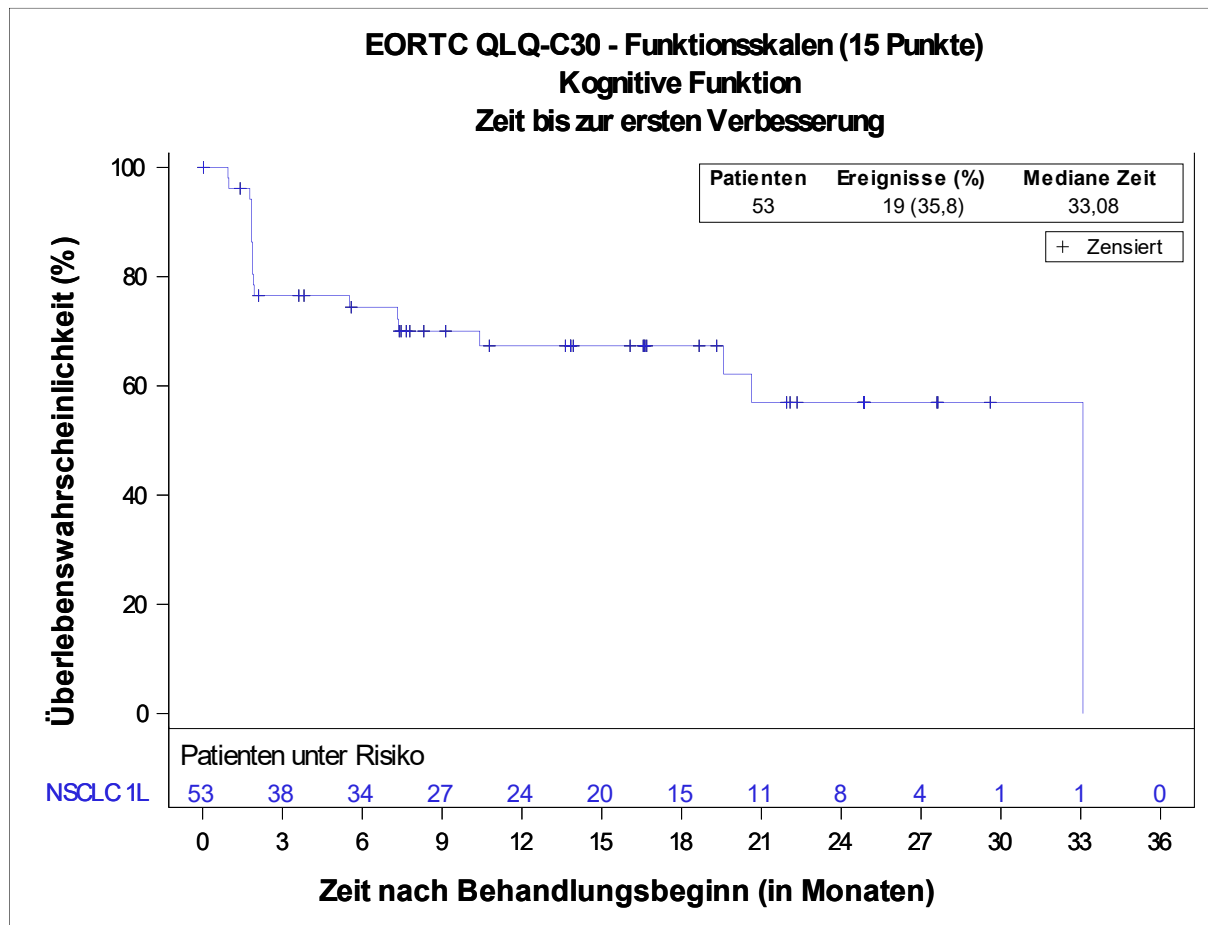


Abbildung 4-159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

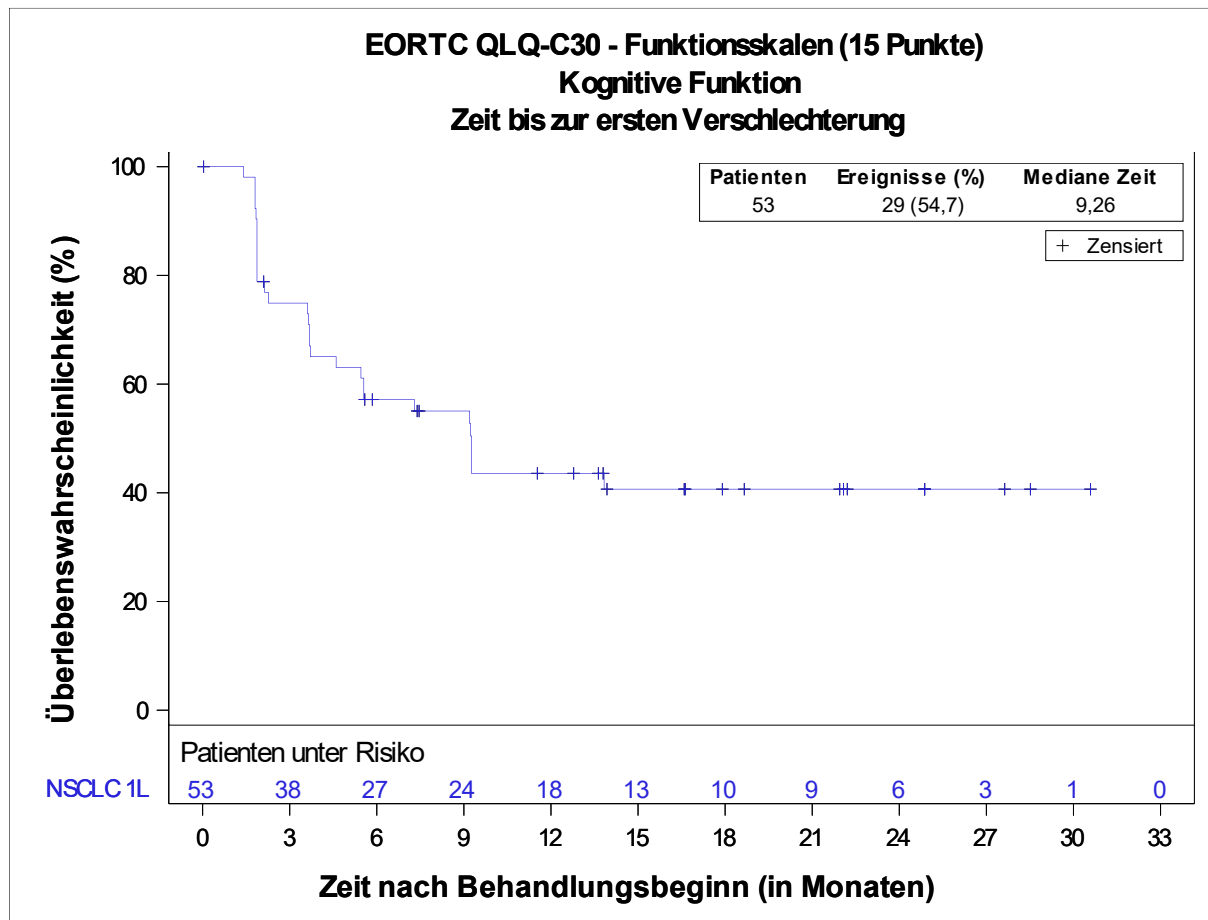


Abbildung 4-160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

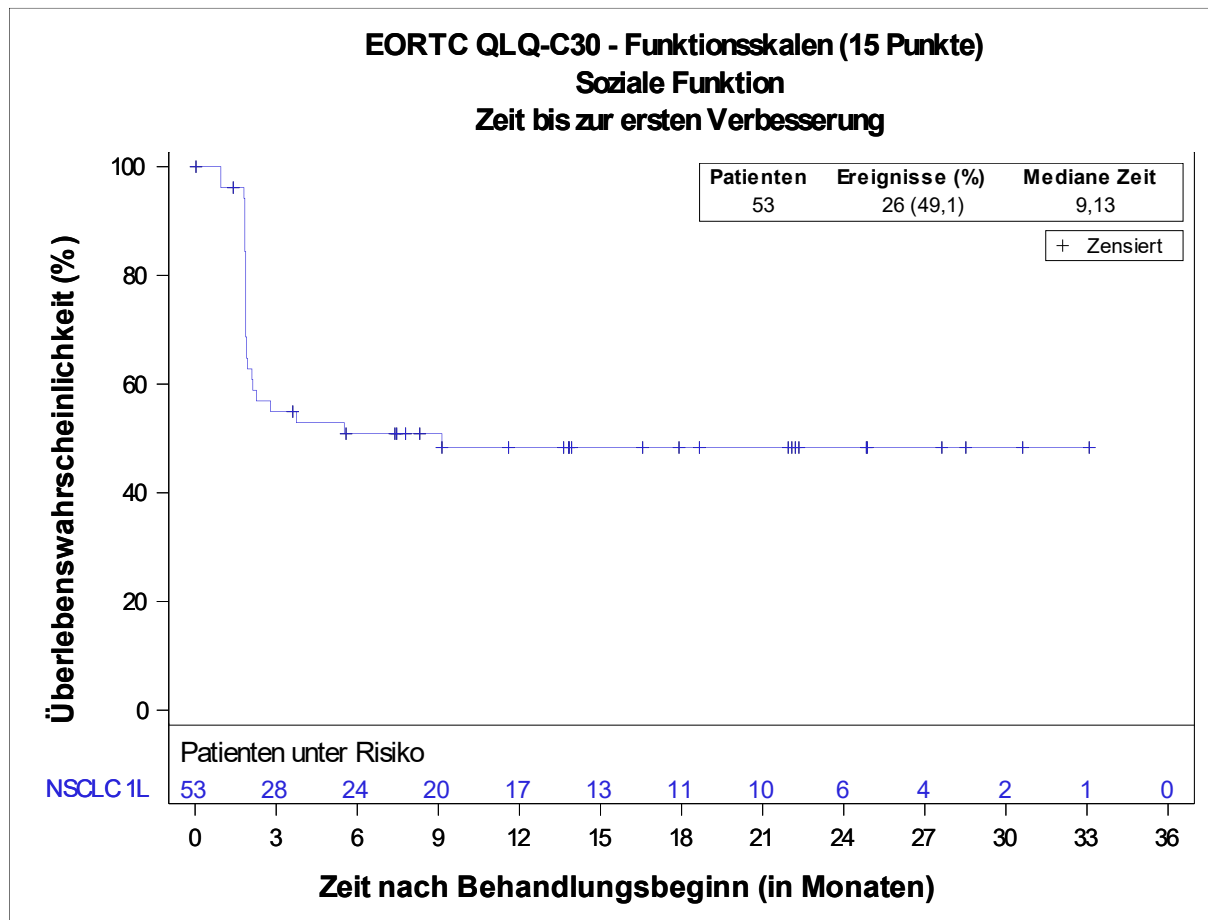


Abbildung 4-161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

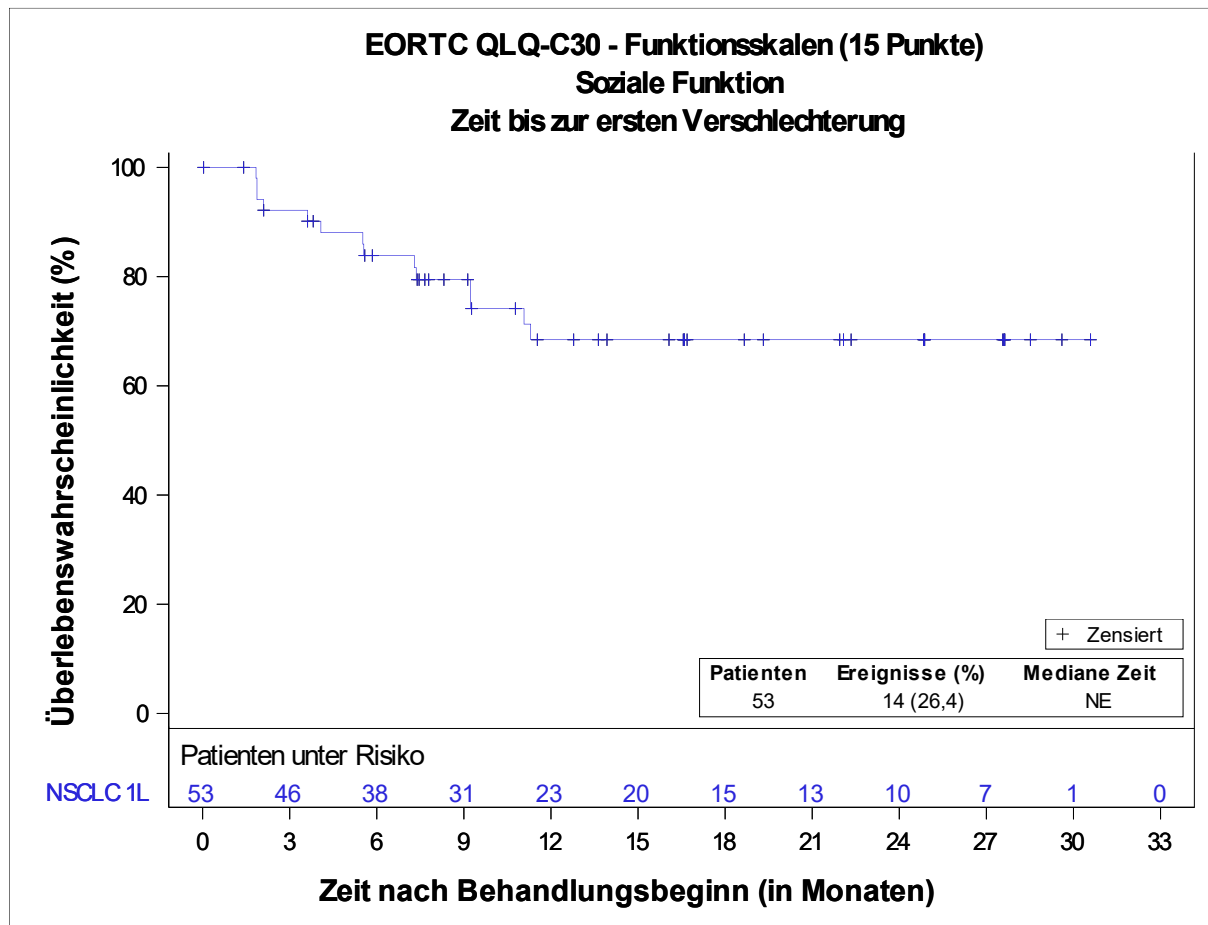


Abbildung 4-162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-L5: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung basierend auf der MID von 15 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analysen) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

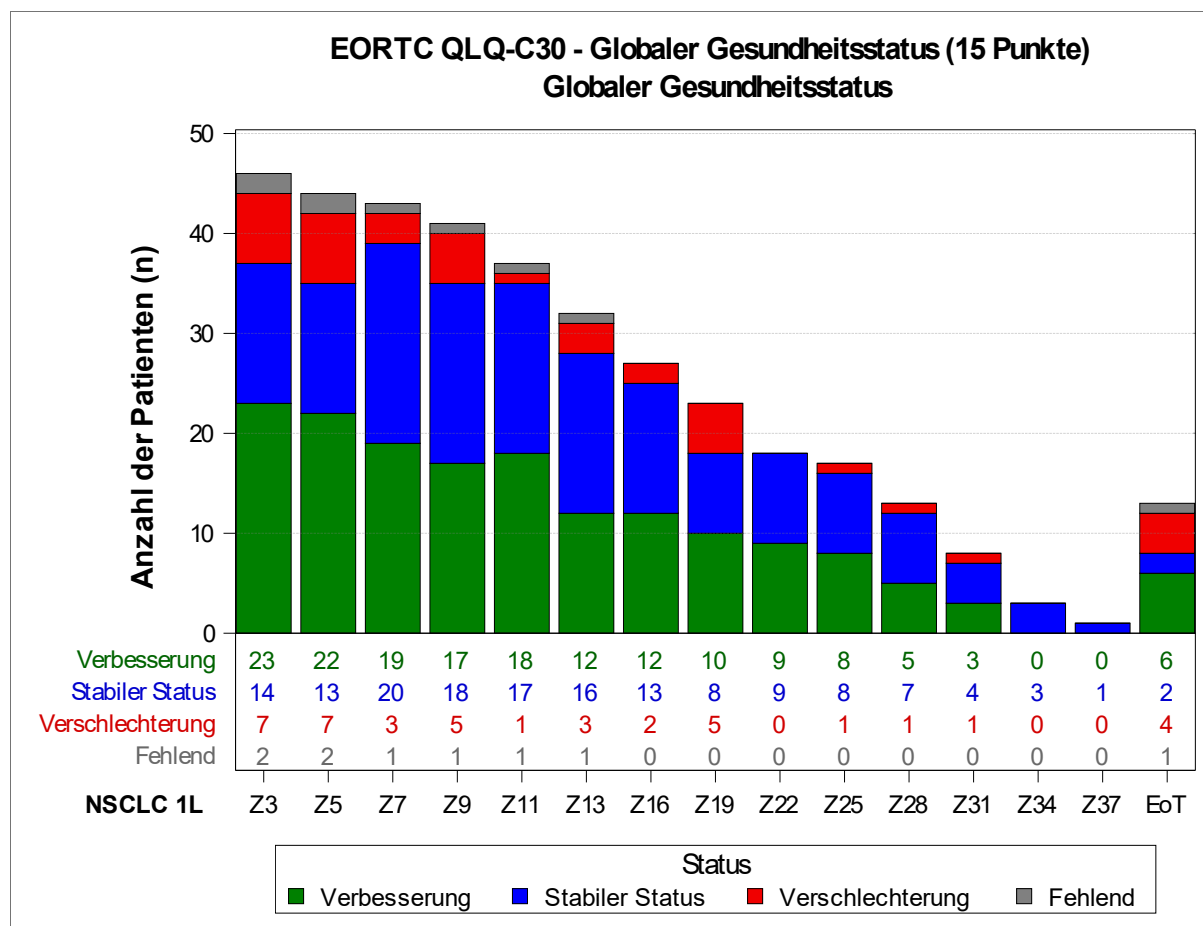


Abbildung 4-163 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

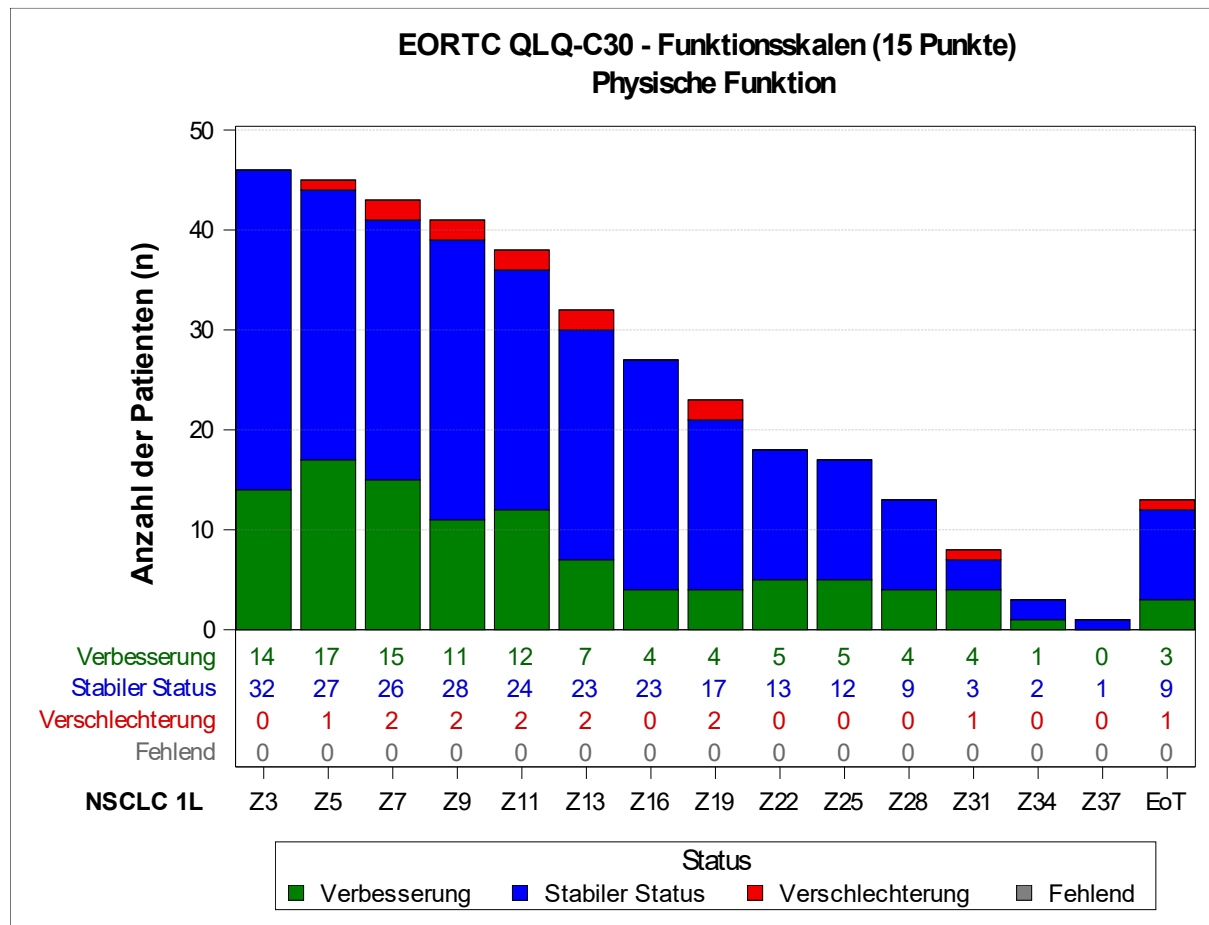


Abbildung 4-164 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

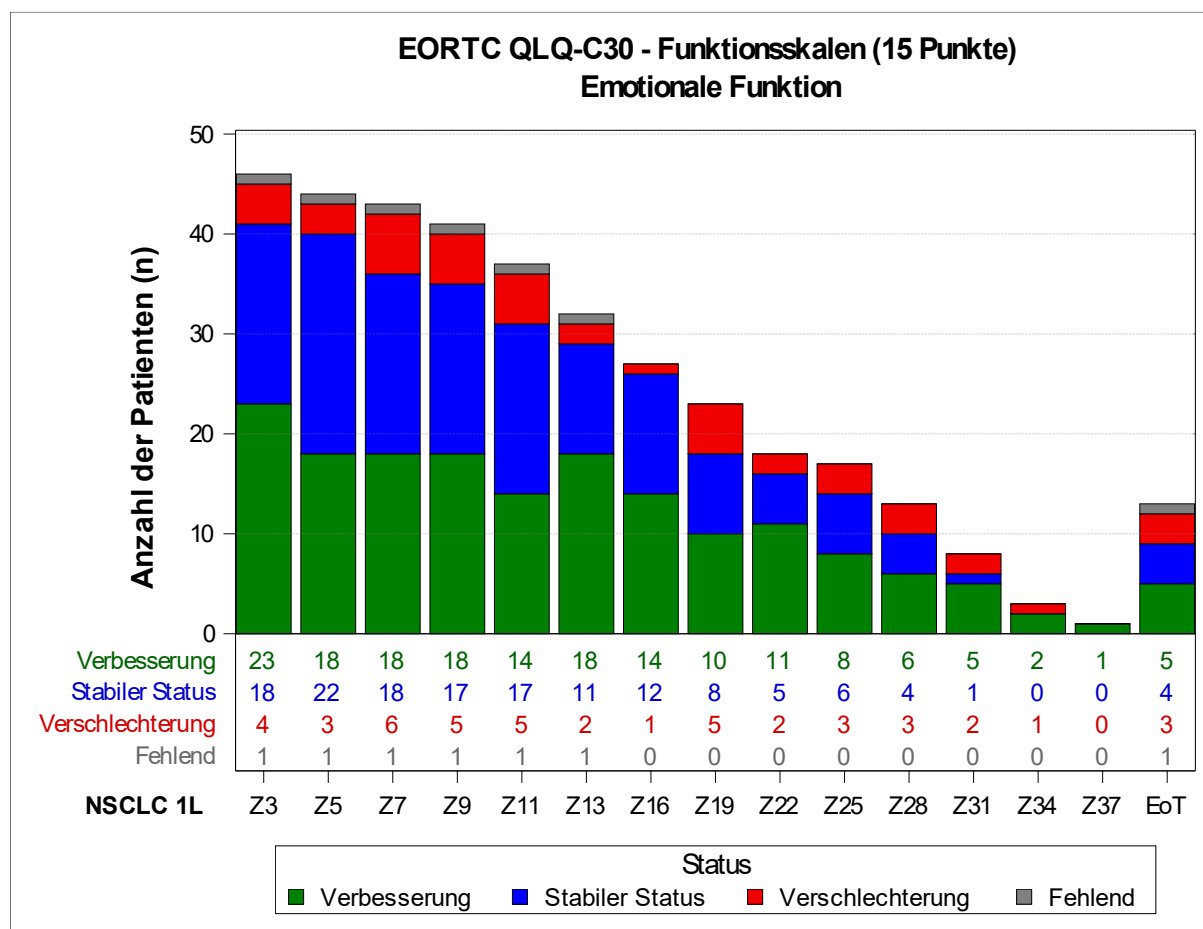


Abbildung 4-165 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

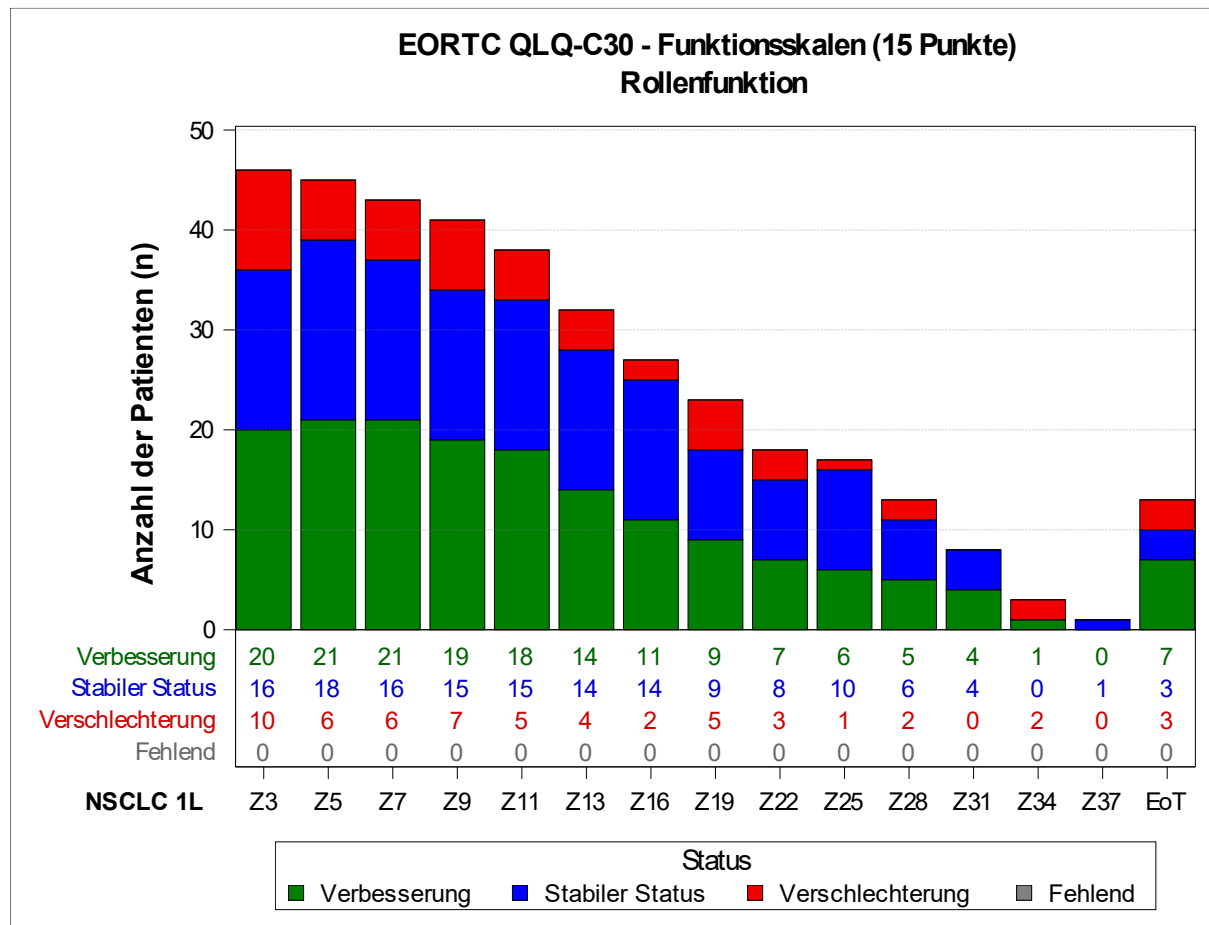


Abbildung 4-166 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

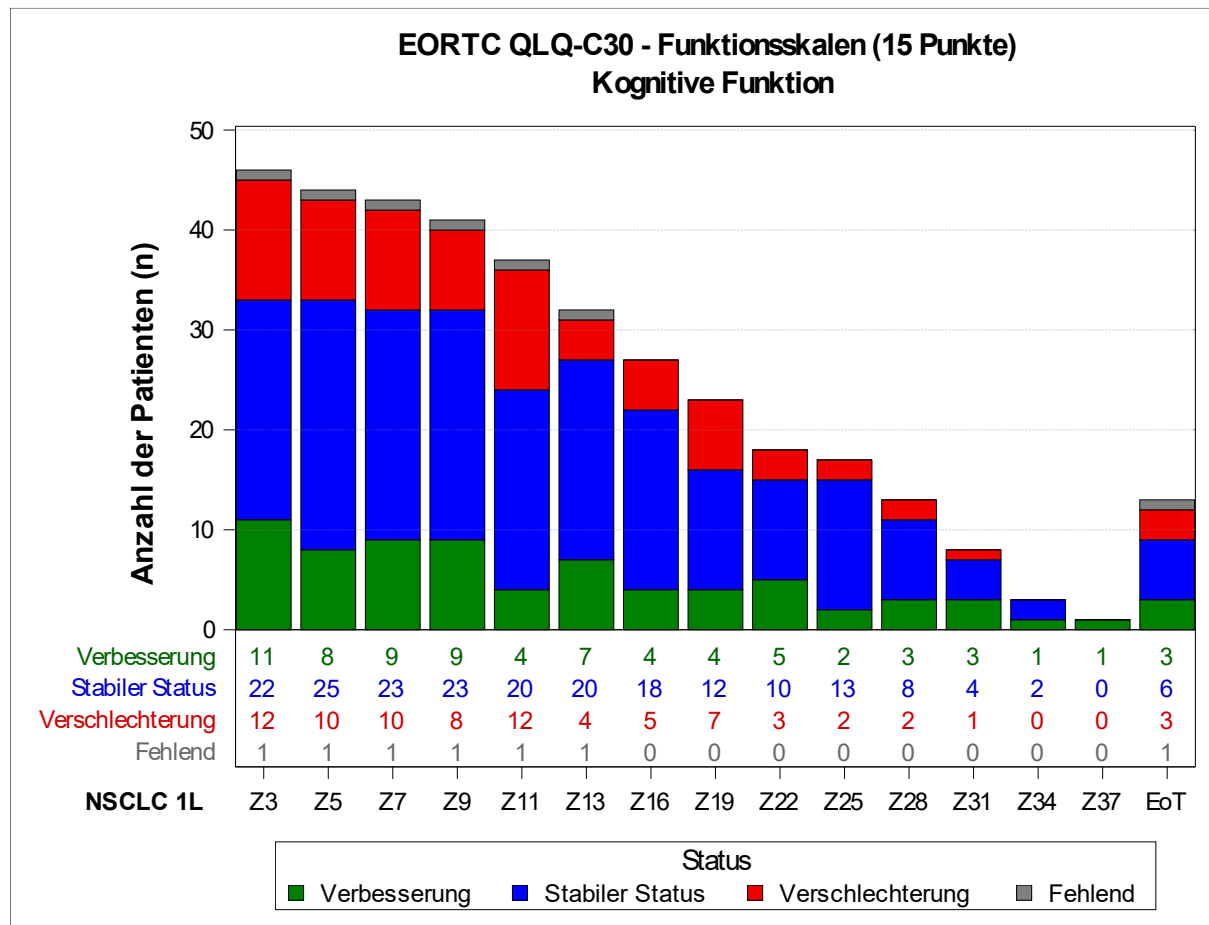


Abbildung 4-167 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

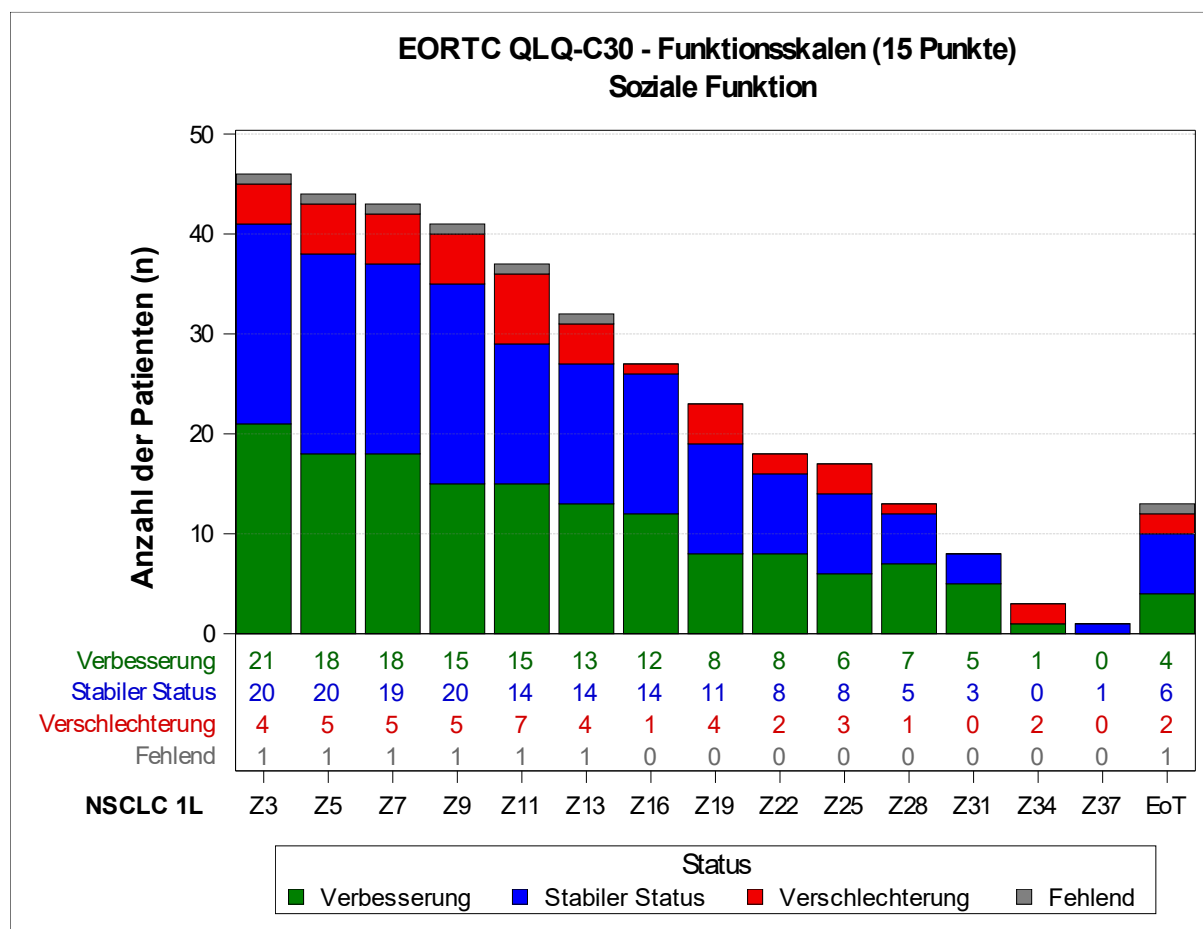


Abbildung 4-168 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

1L: Erstlinie; EoT: Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.

Anhang 4-L6: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 15 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen. des EORTC QLQ-C30 (ergänzende Analysen) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-216 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (15 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	528,6
Zyklus 5 Tag 1	500,0
Zyklus 7 Tag 1	1.300,0
Zyklus 9 Tag 1	700,0
Zyklus 11 Tag 1	3.500,0
Zyklus 13 Tag 1	933,3
Zyklus 16 Tag 1	1.250,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	ND
Zyklus 25 Tag 1	1.600,0
Zyklus 28 Tag 1	1.200,0
Visite zum Ende der Behandlung	200,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); ND: Nicht definiert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 15 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-217 (Anhang):: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)	
Physische Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	ND
Zyklus 5 Tag 1	4.400,0
Zyklus 7 Tag 1	2.050,0
Zyklus 9 Tag 1	1.950,0
Zyklus 11 Tag 1	1.800,0
Zyklus 13 Tag 1	1.500,0
Zyklus 16 Tag 1	ND
Zyklus 19 Tag 1	1.050,0
Zyklus 22 Tag 1	ND
Zyklus 25 Tag 1	ND
Zyklus 28 Tag 1	ND
Visite zum Ende der Behandlung	1.200,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); ND: Nicht definiert; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 15 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-218 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.025,0
Zyklus 5 Tag 1	1.333,3
Zyklus 7 Tag 1	600,0
Zyklus 9 Tag 1	700,0
Zyklus 11 Tag 1	620,0
Zyklus 13 Tag 1	1.450,0
Zyklus 16 Tag 1	2.600,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	466,7
Zyklus 28 Tag 1	333,3
Visite zum Ende der Behandlung	300,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 15 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-219 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)	
Rollenfunktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	360,0
Zyklus 5 Tag 1	650,0
Zyklus 7 Tag 1	616,7
Zyklus 9 Tag 1	485,7
Zyklus 11 Tag 1	660,0
Zyklus 13 Tag 1	700,0
Zyklus 16 Tag 1	1.250,0
Zyklus 19 Tag 1	360,0
Zyklus 22 Tag 1	500,0
Zyklus 25 Tag 1	1.600,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	333,3
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 15 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-220 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	275,0
Zyklus 5 Tag 1	330,0
Zyklus 7 Tag 1	320,0
Zyklus 9 Tag 1	400,0
Zyklus 11 Tag 1	200,0
Zyklus 13 Tag 1	675,0
Zyklus 16 Tag 1	440,0
Zyklus 19 Tag 1	228,6
Zyklus 22 Tag 1	500,0
Zyklus 25 Tag 1	750,0
Zyklus 28 Tag 1	550,0
Visite zum Ende der Behandlung	300,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 15 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.	

Tabelle 4-221 (Anhang): Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 15 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – NSCLC 1L

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib NSCLC 1L
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (15 Punkte)	
Soziale Funktion	
Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung^b (%)	
Zyklus 3 Tag 1	1.025,0
Zyklus 5 Tag 1	760,0
Zyklus 7 Tag 1	740,0
Zyklus 9 Tag 1	700,0
Zyklus 11 Tag 1	414,3
Zyklus 13 Tag 1	675,0
Zyklus 16 Tag 1	2.600,0
Zyklus 19 Tag 1	475,0
Zyklus 22 Tag 1	800,0
Zyklus 25 Tag 1	466,7
Zyklus 28 Tag 1	1.200,0
Visite zum Ende der Behandlung	500,0
1L: Erstlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30. a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren. b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 15 Punkten). Die Anzahl der Patienten mit Verbesserung und mit Stabilität wurde ins Verhältnis gesetzt zur Anzahl der Patienten mit Verschlechterung; das Verhältnis wurde als Prozentsatz dargestellt. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline.	

Anhang 4-M: Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-222 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	18,50
1L: Erstlinie; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. Die Schätzung basiert auf deskriptiver Statistik. Die Beobachtungsdauer ist die Zeit von der ersten Behandlung bis zum Minimum von (Datum der letzten Dosis + 30 Tage, Todesdatum, Lost-to-Follow-Up Datum, Cut-off Datum) + 1.	

Tabelle 4-223 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (89,9)
PT Mundtrockenheit	34 (49,3)
PT Diarrhö	28 (40,6)
PT Übelkeit	27 (39,1)
PT Verstopfung	24 (34,8)
PT Erbrechen	16 (23,2)
PT Abdominalschmerz	14 (20,3)
PT Gastro-ösophageale Refluxkrankheit	13 (18,8)
PT Dyspepsie	8 (11,6)
PT Bauch aufgetrieben	7 (10,1)
PT Schmerzen Oberbauch	7 (10,1)
PT Stomatitis	7 (10,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (78,3)
PT Fatigue	26 (37,7)
PT Ödem peripher	21 (30,4)
PT Asthenie	9 (13,0)
PT Fieber	9 (13,0)
SOC Untersuchungen	53 (76,8)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	32 (46,4)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	29 (42,0)
PT Kreatinin im Blut erhöht	15 (21,7)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	13 (18,8)
PT Bilirubin im Blut erhöht	9 (13,0)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7 (10,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (75,4)
PT Ausschlag	21 (30,4)
PT Trockene Haut	14 (20,3)
PT Pruritus	11 (15,9)
PT Alopezie	10 (14,5)
PT Ausschlag makulo-papulös	9 (13,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankheiten	46 (66,7)
PT Rückenschmerzen	16 (23,2)
PT Arthralgie	10 (14,5)
PT Nackenschmerzen	10 (14,5)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
PT Myalgie	8 (11,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (65,2)
PT Harnwegsinfektion	15 (21,7)
PT Infektion der oberen Atemwege	9 (13,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (65,2)
PT Husten	20 (29,0)
PT Pleuraerguss	15 (21,7)
PT Dyspnoe	14 (20,3)
PT Dysphonie	12 (17,4)
PT Schmerzen im Oropharynx	8 (11,6)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (62,3)
PT Hyponatriämie	17 (24,6)
PT Appetit vermindert	12 (17,4)
PT Hypoalbuminämie	9 (13,0)
PT Hypokalämie	8 (11,6)
PT Hyperkalämie	7 (10,1)
PT Hypokalzämie	7 (10,1)
PT Hypophosphatämie	7 (10,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	43 (62,3)
PT Kopfschmerzen	15 (21,7)
PT Schwindelgefühl	14 (20,3)
PT Dysgeusie	11 (15,9)
SOC Gefäßerkrankungen	38 (55,1)
PT Hypertonie	31 (44,9)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (47,8)
PT Thrombozytopenie	12 (17,4)
PT Anämie	9 (13,0)
PT Lymphopenie	9 (13,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	21 (30,4)
PT Schlaflosigkeit	13 (18,8)
SOC Augenerkrankungen	19 (27,5)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (26,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (17,4)
SOC Herzerkrankungen	10 (14,5)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	9 (13,0)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (13,0)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	7 (10,1)
SOC Endokrine Erkrankungen	7 (10,1)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
PT Hypothyreose	7 (10,1)
1L: Erstlinie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Tabelle 4-224 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – NSCLC 1L

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (89,9)
PT Mundtrockenheit	34 (49,3)
PT Diarrhö	28 (40,6)
PT Übelkeit	27 (39,1)
PT Verstopfung	24 (34,8)
PT Erbrechen	16 (23,2)
PT Abdominalschmerz	14 (20,3)
PT Gastro-ösophageale Refluxerkrankung	13 (18,8)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (78,3)
PT Fatigue	26 (37,7)
PT Ödem peripher	21 (30,4)
SOC Untersuchungen	53 (76,8)
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	32 (46,4)
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	29 (42,0)
PT Kreatinin im Blut erhöht	15 (21,7)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	13 (18,8)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (75,4)
PT Ausschlag	21 (30,4)
PT Trockene Haut	14 (20,3)
PT Pruritus	11 (15,9)
PT Alopezie	10 (14,5)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	46 (66,7)
PT Rückenschmerzen	16 (23,2)
PT Arthralgie	10 (14,5)
PT Nackenschmerzen	10 (14,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (65,2)
PT Harnwegsinfektion	15 (21,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (65,2)
PT Husten	20 (29,0)
PT Pleuraerguss	15 (21,7)
PT Dyspnoe	14 (20,3)
PT Dysphonie	12 (17,4)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (62,3)
PT Hyponatriämie	17 (24,6)

Endpunkt	Selpercatinib NSCLC 1L (N = 69)
PT Appetit vermindert	12 (17,4)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	43 (62,3)
PT Kopfschmerzen	15 (21,7)
PT Schwindelgefühl	14 (20,3)
PT Dysgeusie	11 (15,9)
SOC Gefäßerkrankungen	38 (55,1)
PT Hypertonie	31 (44,9)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (47,8)
PT Thrombozytopenie	12 (17,4)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	21 (30,4)
PT Schlaflosigkeit	13 (18,8)
SOC Augenerkrankungen	19 (27,5)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	18 (26,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (17,4)
SOC Herzerkrankungen	10 (14,5)
1L: Erstlinie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Anhang 4-N: Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 2L A zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021

Hinweis: Der Anhang 4-N wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Anhang 4-O: Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 2L B zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021

Hinweis: Der Anhang 4-O wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Anhang 4-P: Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 2L C zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021

Hinweis: Der Anhang 4-P wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Anhang 4-Q: Auswertungen zu Teilpopulation NSCLC 3L+ A zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021**CAVEAT**

Diskrepanz der Patientenzahlen in den Analysis Sets für Teilpopulation NSCLC 3L+ A (04. Januar 2022)

Das Efficacy Analysis Set (N = 58) und das Safety Analysis Set (N = 59) der Teilpopulation NSCLC 3L+ A unterscheiden sich um eine Patientin, die mit einem selektiven RET-Kinase-Inhibitor (Prüfpräparat BOS172738) vorbehandelt wurde und deshalb aus dem Efficacy Analysis Set, nicht aber aus dem Safety Analysis Set, ausgeschlossen wurde.

Der Ausschluss dieser Patientin aus dem Efficacy Analysis Set steht im Einklang mit der Vorgehensweise in den Zulassungsunterlagen:

In Version 8 des Studienprotokolls wurde eine sechste Kohorte eingeführt [77]. Mitglieder dieser Kohorte wurden bei der Evaluation der Wirksamkeit nicht berücksichtigt, da es sich um eine Patientenpopulation handelt, die eine vorherige Behandlung mit einem selektiven RET-Kinase-Inhibitor erhalten hat [15]. Zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 umfasste die Kohorte 6 eine Patientin (ID 17001-205-004) [14], die im vorliegenden Dossier der Teilpopulation NSCLC 3L+ A zuzuordnen ist.

Im Gegensatz zum Efficacy Analysis Set gehören dem Safety Analysis Set alle in die Studie eingeschlossenen Patienten an, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben. Aus diesem Grund wurde die genannte Patientin für die Evaluation der Sicherheit berücksichtigt.

Hinweis: Der Anhang 4-Q wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.