Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 6
Abbildungsverzeichnis ... 21
Abkürzungsverzeichnis ... 31
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 37
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 38
4.1.1 Ergebnisse zu Teilpopulation MTC A zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 – Studie LIBRETTO-001 ... 46
4.1.2 Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Teilpopulation MTC A ... 54
4.1.3 Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 68
4.2 Methodik ... 70
4.2.1 Fragestellung ... 70
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 73
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 80
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 80
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 80
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 82
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 84
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 85
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 85
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 88
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 88
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 89
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 102
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 103
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 103
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 114
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 114
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 116
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 118
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 119
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 121

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 124
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 124
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 125
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 129
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 131
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 132
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 132
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 132
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 132
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 133
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 133
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 135
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 135
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 135
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 135
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 136
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 137
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 137
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 138
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 138
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 138
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 138
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 140
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 141
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 143
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 144
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 145
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 146
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 146
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 163
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 164
4.3.2.3.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 166

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 169
4.3.2.3.3.3 Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 173
4.3.2.3.3.4 Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 182
4.3.2.3.3.5 Morbidität: Diarrhö – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 220
4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitszustand und Funktionalität – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 229
4.3.2.3.3.7 Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 258
4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 270
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 270
4.3.2.4 Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 271
4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 271
4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 271
4.3.2.4.1.2 Studien aus der Suche in bibliografischen Literaturrecherche ... 272
4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 275
4.3.2.4.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 277
4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool: mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279
4.3.2.4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 283
4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 283
4.3.2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 308
4.3.2.4.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 309
4.3.2.4.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 311
4.3.2.4.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 314
4.3.2.4.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 320
4.3.2.4.3.4 Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 328
4.3.2.4.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 336
4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 336
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 337
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 337
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 338

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 352
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 352
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 352
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 353
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 353
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 353
4.6 Referenzliste ... 355
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 369
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 374
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 377
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 382
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 410
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 457
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zu Startdosis nach Körpergewicht, Begleitmedikation, nachfolgenden Antitumor-Therapien, Behandlung und Studienverteilung sowie Dosismodifikation ... 474
Anhang 4-H : Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30– weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 506
Anhang 4-I : Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 507
Anhang 4-I1: Zusammenfassende Statistik zur Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 507
Anhang 4-I2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 556
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) ... 564
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) ... 580
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) ... 596
Anhang 4-I6: Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 604
Anhang 4-J : Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 621
Anhang 4-J1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 621

Anhang 4-J2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 658
Anhang 4-J3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 664
Anhang 4-J4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 676
Anhang 4-J5: 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) 688
Anhang 4-J6: Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 694
Anhang 4-K : Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 707
Anhang 4-L : Ergebnisse für die ungewichteten und matching-adjustierten indirekten Vergleiche 710
Anhang 4-M : Auswertungen zu Teilpopulation MTC B zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 711

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib 40
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib 42
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche 43
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy und Safety Analysis Set – MTC A 46
Tabelle 4-5: Relevante Studien und Publikationen für den indirekten Vergleich von Selpercatinib und Cabozantinib bzw. Vandetanib 55
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – MTC A 56
Tabelle 4-7: Übersicht Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien beim fortgeschrittenen RET-mutierten MTC 71
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib 74
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib 76
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche 78
Tabelle 4-11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001 91
Tabelle 4-12: Matrix der identifizierten Confounder für die indirekten Vergleiche 112
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 128
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-26 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 130
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> ... 130
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 133
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 133
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 133
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 134
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 134
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 136
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 137
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 137
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 137
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 140
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-41: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) ... 145

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Teilpopulation MTC A – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 157

Tabelle 4-45: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 162

Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 164

Tabelle 4-48: Operationalisierung Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 166

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 166

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 167

Tabelle 4-51: Operationalisierung progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 169

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 170

Tabelle 4-53: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 171

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 173

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Tumoransprechens in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LIBRETTO-001 175

Tabelle 4-56: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 176

Tabelle 4-57: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 177

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 178

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 180

Tabelle 4-60: Operationalisierung der Symptomatik – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 182

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Symptomatik in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 184

Tabelle 4-62: 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 – MTC A 185

Tabelle 4-63: 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 – MTC A 186

Tabelle 4-64: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Symptomatik in Anhang 4-I und Anhang 4-H 188

Tabelle 4-65: 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 – MTC A 189

Tabelle 4-66 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 – MTC A 193

Tabelle 4-67: 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 – MTC A 197

Tabelle 4-68: 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 – MTC A 201

Tabelle 4-69: 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 – MTC A 205

Tabelle 4-70: 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 – MTC A 209

Tabelle 4-71: 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 – MTC A 213

Tabelle 4-72: 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 – MTC A 217

Tabelle 4-73: Operationalisierung der Diarrhö – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 220

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Diarrhö in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LIBRETTO-001 221

Tabelle 4-75: Rücklaufquote für das Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 222

Tabelle 4-76: Compliance Rate für das Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 223

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung der Diarrhö und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö gemessen anhand des Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set 225

Tabelle 4-78: Operationalisierung des Gesundheitszustands und der Funktionalität – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 229

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Funktion/den globalen Gesundheitsstatus in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 231

Tabelle 4-80: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Symptomatik in Anhang 4-J und Anhang 4-H 233

Tabelle 4-81: 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 – MTC A 235

Tabelle 4-82: 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 – MTC A 239

Tabelle 4-83: 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 – MTC A 243

Tabelle 4-84: 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 – MTC A 247

Tabelle 4-85: 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 – MTC A 251

Tabelle 4-86: 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 – MTC A 255

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001) 258

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 259

Tabelle 4-89: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A 260

Tabelle 4-90: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Sicherheit in Anhang 4-K 261

Tabelle 4-91: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz ≥ 1% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A 261

Tabelle 4-92: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A 265

Tabelle 4-93: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A 266

Tabelle 4-94: 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 – MTC A 267

Tabelle 4-95: Ergebnisse für AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A 268

Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 271

Tabelle 4-98: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 272

Tabelle 4-99: Übersicht eingeschlossener Publikationen für die ZVT 273

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 275

Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 277

Tabelle 4-102: Eignung der Quellen für einen indirekten Vergleich 279

Tabelle 4-103: Studienpool – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 282

Tabelle 4-104: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 284

Tabelle 4-105: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 290

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Teilpopulation – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 291

Tabelle 4-107: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie EXAM – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 296

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulation aus Koehler *et al.*, 2022 – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 297

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulation aus Studie 008 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 07. März 2013; Wells *et al.*, 2010) – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 299

Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulation aus Studie 104 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 30. September 2021) – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 301

Tabelle 4-111: Charakterisierung der Studienpopulation aus Valerio *et al.*, 2020 – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 302

Tabelle 4-112: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 308

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich 310

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche) 311

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten – Koehler *et al.*, 2022 und Studie LIBRETTO-001 – MTC A 313

Tabelle 4-116: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche) 314

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Progressionfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten – Studie EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Valerio *et al.*, 2020, Studie 104, und Studie LIBRETTO-001 – MTC A 318

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche) 320

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten – Koehler *et al.*, 2022, Studie 008, Studie 104, und Studie LIBRETTO-001 – MTC A 324

Tabelle 4-120: Operationalisierung der Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche) 328

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Studie 008, Studie 104, Valerio *et al.*, 2020, und Studie LIBRETTO-001 – MTC A 331

Tabelle 4-122: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) 336

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy und Safety Analysis Set – MTC A 340

Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 352

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001 410

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAM 424

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Koehler *et al.*, 2022 435

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 008 439

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 104 446

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Valerio *et al.*, 2020 453

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001 458

Tabelle 4-132 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 474

Tabelle 4-133 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 474

Tabelle 4-134 (Anhang): Nachfolgenden Antitumor-Therapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 503

Tabelle 4-135 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 504

Tabelle 4-136 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 505

Tabelle 4-137 (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 – MTC A 506

Tabelle 4-138 (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 – MTC A 507

Tabelle 4-139 (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 – MTC A 514

Tabelle 4-140 (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 – MTC A 520

Tabelle 4-141 (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 – MTC A 526

Tabelle 4-142 (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 – MTC A 532

Tabelle 4-143 (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 – MTC A 538

Tabelle 4-144 (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 – MTC A 544

Tabelle 4-145 (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 – MTC A 550

Tabelle 4-146 (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 – MTC A 556

Tabelle 4-147 (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 – MTC A 557

Tabelle 4-148 (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 – MTC A 558

Tabelle 4-149 (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 – MTC A 559

Tabelle 4-150 (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 – MTC A 560

Tabelle 4-151 (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 – MTC A 561

Tabelle 4-152 (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 – MTC A 562

Tabelle 4-153 (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 – MTC A 563

Tabelle 4-154 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Fatigue (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 596

Tabelle 4-155 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schmerzen (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 597

Tabelle 4-156 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Übelkeit und Erbrechen (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 598

Tabelle 4-157 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Dyspnoe (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 599

Tabelle 4-158 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schlaflosigkeit (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 600

Tabelle 4-159 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Appetitverlust (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 601

Tabelle 4-160 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Verstopfung (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 602

Tabelle 4-161 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Diarrhö (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A ... 603

Tabelle 4-162 (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 – MTC A ... 604

Tabelle 4-163 (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 – MTC A ... 607

Tabelle 4-164 (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 – MTC A 609

Tabelle 4-165 (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 – MTC A 611

Tabelle 4-166 (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 – MTC A 613

Tabelle 4-167 (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 – MTC A 615

Tabelle 4-168 (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 – MTC A 617

Tabelle 4-169 (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 – MTC A 619

Tabelle 4-170 (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 – MTC A 621

Tabelle 4-171 (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 – MTC A ... 628

Tabelle 4-172 (Anhang): 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 – MTC A ... 634

Tabelle 4-173 (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 – MTC A 640

Tabelle 4-174 (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 – MTC A ... 646

Tabelle 4-175 (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 – MTC A ... 652

Tabelle 4-176 (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 – MTC A 658

Tabelle 4-177 (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 – MTC A 659

Tabelle 4-178 (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 – MTC A 660

Tabelle 4-179 (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 – MTC A 661

Tabelle 4-180 (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 – MTC A 662

Tabelle 4-181 (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 – MTC A 663

Tabelle 4-182 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Globaler Gesundheitsstatus (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 688

Tabelle 4-183 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Physische Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 689

Tabelle 4-184 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Emotionale Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 690

Tabelle 4-185 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Rollenfunktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 691

Tabelle 4-186 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Kognitive Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 692

Tabelle 4-187 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Soziale Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 693

Tabelle 4-188 (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 – MTC A 694

Tabelle 4-189 (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 – MTC A 697

Tabelle 4-190 (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 – MTC A 699

Tabelle 4-191 (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 – MTC A 701

Tabelle 4-192 (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 – MTC A 703

Tabelle 4-193 (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 – MTC A 705

Tabelle 4-194 (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 - MTC A 707

Tabelle 4-195 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden

Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) - Safety Analysis Set - MTC A 707

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der systematischen Recherche zu Confoundern 108

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 168

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A 172

Abbildung 4-6: 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 – MTC A 179

Abbildung 4-7: 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 – MTC A 181

Abbildung 4-8: 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 – MTC A 190

Abbildung 4-9: 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 – MTC A 191

Abbildung 4-10: 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 – MTC A 194

Abbildung 4-11: 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 – MTC A ... 195

Abbildung 4-12: 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 – MTC A 198

Abbildung 4-13: 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 – MTC A 199

Abbildung 4-14: 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 – MTC A 202

Abbildung 4-15: 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 – MTC A ... 203

Abbildung 4-16: 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 – MTC A 206

Abbildung 4-17: 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 – MTC A ... 207

Abbildung 4-18: 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 – MTC A 210

Abbildung 4-19: 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 – MTC A ... 211

Abbildung 4-20: 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 – MTC A 214

Abbildung 4-21: 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 – MTC A ... 215

Abbildung 4-22: 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 – MTC A 218

Abbildung 4-23: 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 – MTC A 219

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A..... 226

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer der Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A..... 227

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A..... 228

Abbildung 4-27: 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 – MTC A 236

Abbildung 4-28: 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 – MTC A 237

Abbildung 4-29: 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 – MTC A 240

Abbildung 4-30: 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 – MTC A ... 241

Abbildung 4-31: 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 – MTC A 244

Abbildung 4-32: 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 – MTC A ... 245

Abbildung 4-33: 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 – MTC A 248

Abbildung 4-34: 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 – MTC A 249

Abbildung 4-35: 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 – MTC A 252

Abbildung 4-36: 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 – MTC A ... 253

Abbildung 4-37: 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 – MTC A 256

Abbildung 4-38: 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 – MTC A ... 257

Abbildung 4-39: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) ... 273

Abbildung 4-40 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) ... 423

Abbildung 4-41 (Anhang): Patientenfluss in der Studie EXAM ... 434

Abbildung 4-42: Patientenfluss aus Koehler *et al.*, 2022 ... 438

Abbildung 4-43 (Anhang): Patientenfluss in der Studie 008 ... 445

Abbildung 4-44 (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 – MTC A ... 564

Abbildung 4-45 (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 – MTC A ... 565

Abbildung 4-46 (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 – MTC A ... 566

Abbildung 4-47 (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 – MTC A ... 567

Abbildung 4-48 (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 – MTC A ... 568

Abbildung 4-49 (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 – MTC A ... 569

Abbildung 4-50 (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 – MTC A ... 570

Abbildung 4-51 (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 – MTC A 571

Abbildung 4-52 (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 – MTC A 572

Abbildung 4-53 (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 – MTC A 573

Abbildung 4-54 (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 – MTC A 574

Abbildung 4-55 (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 – MTC A 575

Abbildung 4-56 (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 – MTC A 576

Abbildung 4-57 (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 – MTC A 577

Abbildung 4-58 (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 – MTC A ... 578

Abbildung 4-59 (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 – MTC A 579

Abbildung 4-60 (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 – MTC A 580

Abbildung 4-61 (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 – MTC A 581

Abbildung 4-62 (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 – MTC A 582

Abbildung 4-63 (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 – MTC A 583

Abbildung 4-64 (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 – MTC A ... 584

Abbildung 4-65 (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 – MTC A 585

Abbildung 4-66 (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 – MTC A 586

Abbildung 4-67 (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 – MTC A 587

Abbildung 4-68 (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 – MTC A 588

Abbildung 4-69 (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 – MTC A 589

Abbildung 4-70 (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 – MTC A 590

Abbildung 4-71 (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 – MTC A 591

Abbildung 4-72 (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 – MTC A 592

Abbildung 4-73 (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 – MTC A 593

Abbildung 4-74 (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 – MTC A 594

Abbildung 4-75 (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 – MTC A 595

Abbildung 4-76 (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 – MTC A 664

Abbildung 4-77 (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 – MTC A 665

Abbildung 4-78 (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 – MTC A 666

Abbildung 4-79 (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 – MTC A 667

Abbildung 4-80 (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 – MTC A 668

Abbildung 4-81 (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 – MTC A 669

Abbildung 4-82 (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 – MTC A 670

Abbildung 4-83 (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 – MTC A 671

Abbildung 4-84 (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 – MTC A 672

Abbildung 4-85 (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 – MTC A 673

Abbildung 4-86 (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 – MTC A 674

Abbildung 4-87 (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 – MTC A 675

Abbildung 4-88 (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 – MTC A 676

Abbildung 4-89 (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 – MTC A ... 677

Abbildung 4-90 (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 – MTC A ... 678

Abbildung 4-91 (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 – MTC A ... 679

Abbildung 4-92 (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 – MTC A ... 680

Abbildung 4-93 (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 – MTC A ... 681

Abbildung 4-94 (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 – MTC A ... 682

Abbildung 4-95 (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 – MTC A ... 683

Abbildung 4-96 (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 – MTC A ... 684

Abbildung 4-97 (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 – MTC A ... 685

Abbildung 4-98 (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 – MTC A ... 686

Abbildung 4-99 (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 – MTC A 687

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlussgrund
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
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BID	Zweimal täglich (*Bis In Die*)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BSC	Best Supportive Care
CAP	College of American Pathologists
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Carcinoembryonic Antigen)
cfDNA	circulating free tumor DNA
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP	Cytochrom P450
CYP3A	Cytochrom P450 (Subtyp 3A)
CYP3A4	Cytochrom P450 (Subtyp 3A4)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
Del ex (11/15)	Deletion von Exon 11 bzw. 15

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlussgrund
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Fallberichtsbogen (Electronic Case Report Form)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
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
EUCTR	EU Clinical Trials Register
F-18-FDG-PET	2-[F-18] Fluor-2-deoxy-D-glucose-Positronenemissionstomographie
FACIT-D	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Patients With Diarrhea
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FMTC	Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (Familial Medullary Thyroid Cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
h	Stunde (Hour)
H_2-Rezeptor	Histamin-H_2-Rezeptor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	High-Level Group Term
HLT	High-Level Term
HR	Hazard Ratio
HRAS	Harvey rat sarcoma virus oncogene
HRQoL	Health-related quality of life

Abkürzung	Bedeutung
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
IVR	Interaktive Sprachdialogsystem
IWR	Interaktive Webrückmeldesystem
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LLT	Lower-Level Term
LPS	Lansky Performance Status
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
m^2	Quadratmeter
M918T	Methionin 918 Threonin
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching Adjusted Indirect Comparison)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
max	Maximum
MDASI	MD Anderson Symptom Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MEN2(A/B)	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 A bzw. B
mEq	Milliäquivalent (Milliequivalent)
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
min	Minimum
MKI	Multikinase-Inhibitor

Abkürzung	**Bedeutung**
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm^3	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
MUGA	Radionuklid-Ventrikulographie (Multigated Acquisition)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
NGS	Next Generation Sequencing
NR	Nicht erreicht (not reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	Peroral
PASS	Post-Authorization Safety Study
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PS	Performance Status
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)

Abkürzung	**Bedeutung**
QD	Einmal täglich (*Quaque Die*)
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QTcF	QT correct Fridericia's Formel
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RECORD	Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data
RET	Rearranged During Transfection
RR	Relatives Risiko
SAG	Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD*	SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SH2	Scr Homology 2 Domain
SmPC	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
STIDAT	Systemic Therapy Induced Diarrhea Assessment Tool
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
tgl.	Täglich
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Abkürzung	**Bedeutung**
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Begrenzung des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal)
ULRR	Oberes Limit des Referenzbereichs (Upper Limit of the Reference Range)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEGF(R-2)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor 2)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Z	Zyklus
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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit

- **fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer, MTC).**

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 [1].

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren* (im Folgenden als Teilpopulation MTC A bezeichnet). Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Für die im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung bereits bewerteten Teilpopulation (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *nach vorangegangener Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*) werden ergänzend die Daten des neuesten Datenschnitts der Studie LIBRETTO-001 im Anhang 4-M dargestellt (im Folgenden Teilpopulation MTC B bezeichnet).

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 (EUCTR). 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** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.	**A1** Abweichende Patientenpopulation.
2	**Intervention**	**E2** Selpercatinib gemäß Zulassung.	**A2** Abweichende Intervention.
3	**Vergleichstherapie**	**E3** Teilpopulation MTC A - Vandetanib/Cabozantinib	**A3** Abweichende Vergleichstherapie.
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).

A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection

Für die Teilpopulation MTC A liegen keine abgeschlossenen RCT zu Selpercatinib vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-mutierten MTC läuft derzeit die einarmige, offene Phase 1/2 Studie LIBRETTO-001. Für die Studie LIBRETTO-001 liegen zum aktuellen Zeitpunkt 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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	**E1** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET mutierten MTC.	**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 zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid 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 MTC A die Möglichkeit indirekter Vergleiche eruiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien der systematische Literaturrecherche sind in Tabelle 4-3 aufgeführt.

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	**E1** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.	**A1** Abweichende Patientenpopulation.
2	**Behandlung**	**E2** Vandetanib/Cabozantinib gemäß Zulassung.	**A2** Abweichende Intervention.
3	**Vergleichstherapie**	**E3** Keine Einschränkung	**A3** Keine Einschränkungen.
4	**Endpunkte**	**E4** Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	**A4** Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	**Studiendesign**	**E5** Alle klinischen Studien (auch retrospektiv).	**A5** Case Report Studien Nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-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 zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection			

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 Publikationen identifiziert, in denen Patienten mit MTC und RET-Mutation mit einer der ZVT behandelt wurden. Bewertungsrelevant aus den identifizierten Publikationen sind 5 Studien. Bei den Ergebnissen dieser indirekten Vergleiche handelt es sich um eine weitere Komponente der besten verfügbaren Evidenz für die bewertungsrelevante Teilpopulation MTC A 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 (Clinical 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) [2]. 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 MTC A 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. Sowohl der ungewichtete als auch der matching-adjustierte indirekte Vergleich 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.

Die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 und die Ergebnisse der indirekten Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und

medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib bei Patienten der Teilpopulation MTC A dar. In der Gesamtschau der Ergebnisse kann für die Teilpopulation MTC A aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Etwas mehr als die 50% der Patienten des Efficacy Analysis Sets der Studie LIBRETTO-001 sind Männer, mehr als 80% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 55 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als 48% der Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 und knapp 47% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2.

Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 104,3 Monaten. Bis auf 3 Patienten litten alle Patienten an einer metastasierten Erkrankung bei Baseline.

Alle Patienten wiesen eine RET-Mutation auf, am häufigsten war die Mutation Methionin 918 Threonin (M918T).

4.1.1 Ergebnisse zu Teilpopulation MTC A zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 – Studie LIBRETTO-001

Die folgende Tabelle 4-4 fasst die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheit für die Teilpopulation MTC A zusammen.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy und Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)**
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	99,3 [94,9; 99,9]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	95,0 [89,0; 97,7]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	91,0 [84,7; 94,8]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	81,1 [72,4; 87,3]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate (CR+PR), n (%) [95%-KI]	115 (81,0) [73,6; 87,1]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI][a]	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI][a]	3,45 [1,87; 3,58]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen [b]	
Fatigue (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	37 (32,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	19 (16,5)
Schmerzen (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	32 (27,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (5,2)
Übelkeit und Erbrechen (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (14,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (3,5)
Dyspnoe (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (14,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	14 (12,2)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)
Schlaflosigkeit (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	24 (20,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	9 (7,8)
Appetitverlust (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (19,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (7,0)
Verstopfung (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (7,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	16 (13,9)
Diarrhö (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	57 (49,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (6,1)
Diarrhö nach Bowel Diaries (N' = 68)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö (Monate) [95%-KI]	0,26 [0,26; 0,36]
Mediane Dauer der Verbesserung (Monate) [95%-KI]	25,63 [9,23; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [7,39; NE]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus [b]	
Globaler Gesundheitsstatus (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	28 (24,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	11 (9,6)
Physische Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (12,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	17 (14,8)
Emotionale Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	23 (20,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (7,0)
Rollenfunktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (19,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	13 (11,3)
Kognitive Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	23 (20,0)

Endpunkt	**Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)**
Soziale Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	33 (28,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (8,7)
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	142 (100)
CTCAE-Grad < 3, n (%)	45 (31,7)
CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	97 (68,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	51 (35,9)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	8 (5,6)
Therapiebezogener[c] Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	6 (4,2)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	65 (45,8)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	96 (67,6)
Überempfindlichkeit, n (%)	6 (4,2)
Hypertonie, n (%)	69 (48,6)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	32 (22,5)

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 Subpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD*: Stabile Erkrankung (Stable Disease) über mindestens 16 Wochen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30;

a: bezogen auf die Responder.

b: MID von 10 Punkten.

c: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.

Daten aus der Studie LIBRETTO-001 für erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC

Mortalität

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

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 99,3% [95%-Konfidenzintervall (KI): 94,9; 99,9] und die 24-Monats-Überlebensrate 95,0% [95%-KI: 89,0; 97,7]. Es verstarben bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 8 Patienten (5,6%). Das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) 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 herausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht [95%-KI: NE; NE; nicht schätzbar (Not Estimable, NE)]. Die 12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 91% [95%-KI: 84,7; 94,8], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 81,1% [95%-KI: 72,4; 87,3].

Tumoransprechen

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die objektive Ansprechrate (ORR); 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 (Time to Response, TTR) 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 Ansprechrate** (komplettes Ansprechen [Complete Response, CR] + partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 81,0% [95%-KI: 73,6; 87,1].

Die **mediane Dauer des Ansprechens** wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug bei den Respondern 3,45 Monate [95%-KI: 1,87; 3,58].

Insgesamt zeigte sich für die Patienten in der Teilpopulation MTC A unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Tumoransprechrate. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend.

Symptomatik

Als weitere Komponente für die Zielgröße „Morbidität“ 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 [3] (Angaben als Mittelwert und Standardabweichung [Standard Deviation, STD]): Diarrhö (44,1 [39,38]), Schmerzen (25,7 [30,13]) sowie Dyspnoe (17,7 [26,24]). Die Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung von Diarrhö (49,6%; 57 Patienten), Fatigue (32,2%; 37 Patienten) sowie Schmerzen (27,8%; 32 Patienten), jeweils unter Berücksichtigung der klinischen Relevanzschwellen. Von einer anhaltenden Verschlechterung berichten 19 Patienten (16,5%) bei der Symptomskala Fatigue. Zu Beginn der Behandlung berichtete etwa 32% 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. Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 16,6 Monaten erreicht.

Diarrhö gemäß Bowel Diary

Das Auftreten von Diarrhö ist ein typisches Symptom des fortgeschrittenen MTC. Im Rahmen der LIBRETTO-001 Studie wird das Auftreten von Durchfällen für Patienten mit fortgeschrittenem MTC zusätzlich zum EORTC mittels des patientenberichteten Bowel Diary erhoben. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des standardisierten und validierten Fragebogens Systemic Therapy Induced Diarrhea Assessment Tool (STIDAT). Knapp 92% der Patienten erreichten eine Verbesserung der Diarrhö (im Vergleich zu 39% der Patienten mit einer Verschlechterung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei nur 0,26 Monaten [95%-KI: 0,26; 0,36]. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde nicht erreicht [95%-KI: 7,39; NE].

In der Gesamtschau zeigten die meisten Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib zumindest eine stabile Symptomatik über alle Symptomskalen hinweg. Insbesondere die Symptome Diarrhö, Schmerzen und Dyspnoe, die zu Baseline eine klinische relevante Beeinträchtigung für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [3] 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 keine der Symptomskalen eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den skalenspezifischen Grenzwerten (EORTC QLQ-C30) für eine klinische Relevanz nach Giesinger *et al.* 2020 [3].

Über 24% der Patienten zeigte eine anhaltende Verbesserung beim globalen Gesundheitsstatus und ungefähr 29% der Patienten bei der sozialen Funktion sowie 20% der Patienten bei der emotionalen Funktion.

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

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-mutierten MTC 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 und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 142 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem MTC wider. Die drei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es hatten 97 Patienten (68,3%) ein UE von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-)Grad 3 oder höher. Bei 51 Patienten (35,9%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf; die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 8 Patienten (5,6%) jedoch sehr gering.

Erkrankung der Leber (AST [Alanin-Aminotransferase] bzw. ALT [Aspartat-Aminotransferase] erhöht, AESI)

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) „AST bzw. ALT erhöht“ trat bei fast 46% der Patienten auf (45,8%; 65 Patienten), bei den meisten Patienten (32,4%, 46 Patienten) waren die Beschwerden mild oder moderat, bei 19 Patienten (13,4%) waren sie schwer. Bei nur einem Patienten (0,7%) war das AESI schwerwiegend und es kam zu keinem 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 6,1 Wochen [ALT] bzw. 6,7 Wochen [AST]) [4]. 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 (arzneimittelbedingt, AESI)

Ungefähr zwei Drittel der Patienten hatte eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber (67,6%; 96 Patienten), diese war bei den meisten Patienten (51,4%, 73 Patienten) von milder oder moderater Ausprägung. Bei 23 Patienten (16,2%) war die Ausprägung schwer, nur 4 Patienten (2,8%) hatten ein schwerwiegendes Ereignis und 2 Patienten (1,4%) brachen die Behandlung aufgrund dieses AESI ab. Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen-Spiegel waren Strategien zur Dosismodifikation effektiv bei der Behandlung einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit im Rahmen der Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich lediglich bei 6 Patienten (4,2%). Die Ausprägung der Reaktion war mild oder moderat bei 5 Patienten (3,5%) und schwer bei einem Patienten (0,7%). Nur je 1 Patient (0,7%) hatte ein schwerwiegendes Ereignis oder brach die Behandlung aufgrund dieses AESI ab.

Im Rahmen der Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 wurde festgestellt, dass das AESI „mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehende Arzneimittelüberempfindlichkeit“ zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftrat (im Median nach 5,2 Wochen, MTC A Safety Analysis Set) [4]. 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 [5]). Insgesamt brach nur ein Patient die Behandlung aufgrund einer Arzneimittelüberempfindlichkeit vollständig ab. Das AESI war in der Regel durch eine Unterbrechung der Behandlung, die Gabe von Steroiden und eine langsame Dosissteigerung von Selpercatinib zu kontrollieren [6]).

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 69 Patienten (48,6%). Dabei trat die Ausprägung mild oder moderat (25,4%, 36 Patienten) ungefähr genauso häufig auf wie die schwere Hypertonie (23,2%, 33 Patienten). Es trat bei einem Patienten (0,7%) eine schwerwiegende Hypertonie auf, und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund von 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 [7]. Eine Hypertonie ist einfach zu überwachen und medikamentös zu behandeln.

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 32 Patienten (22,5%) auf. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten (19%, 27 Patienten) war die Verlängerung des QT-Intervalls von milder oder moderater, bei 5 Patienten (3,5%) von schwerer Ausprägung. Behandlungsabbrüche aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls traten nicht auf, ein Patient (0,7%) erlitt ein schwerwiegendes Ereignis.

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 Torsade 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 niedrig gradig und gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-001 gut vertragen.

4.1.2 Ergebnisse der indirekten Vergleiche für Teilpopulation MTC A

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Studie. In Ergänzung der Daten aus der Zulassungsstudie werden die Ergebnisse indirekter Vergleiche beschrieben, die die beste verfügbare Evidenz von Selpercatinib mit der ZVT darstellen. Um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Studien adäquat zu berücksichtigen, wurde hierbei zusätzlich der ungewichtete als auch der matching-adjustierte indirekte Vergleich (Matching Adjusted Indirect Comparison [MAIC]) angewandt. Eine ausführliche Beschreibung zur Methodik der indirekten Vergleiche findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Für den MAIC wurden folgende relevante demografische sowie krankheitsspezifische Confounder berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Baseline ECOG-Performance Status (PS)
- MKI-Vorbehandlung
- Ethnie
- M918T-Mutation

Die Confounder Alter, Geschlecht und M918T wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert. Die ebenfalls in den MAIC-Analysen eingeflossenen Confounder Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung sowie Ethnie sind gleichermaßen relevante Confounder in der Indikation.
Der ECOG-Status ist ein indikationsübergreifender Prognosefaktor bei Krebserkrankungen, der unmittelbar mit dem Überleben der Patienten korreliert und den Krankheitsverlauf sowie den Erfolg der Therapie maßgeblich beeinflusst. Hinzukommt, dass bei älteren Patienten eine eingeschränkte Organfunktion häufiger und früher zu Dosisreduktionen oder zum Therapieabbruch unter MKI-Therapie führt [8].
Die MKI-Vorbehandlung hat bedingt durch die erhebliche Toxizität dieser Therapien einen wichtigen Einfluss auf den Zustand des Patienten (z. B. Zustand der Leber oder Allgemeinzustand des Patienten) und hat dadurch Einfluss auf den Therapieverlauf nachfolgender Therapien.
Die Inzidenz des RET-mutierten MTC ist regional variabel. Eine entscheidende Rolle spielt zudem das Auftreten der heriditären Form oder die Strahlenbelastung in der Umwelt. Die ethnische Zugehörigkeit ist demnach ein wichtiger Confounder und findet somit Berücksichtigung in den indirekten Vergleichen.

Tabelle 4-5 zeigt die relevanten Studien und Publikationen, die anhand einer systematischen Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich mit der ZVT identifiziert wurden.

Tabelle 4-5: Relevante Studien und Publikationen für den indirekten Vergleich von Selpercatinib und Cabozantinib bzw. Vandetanib

Studie	**Verfügbare Quellen**		
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
LIBRETTO-001	[5]	[9-11]	[12-14]
Cabozantinib			
EXAM	nein	[15-17]	[18-25]
Vandetanib			
Studie 008	nein	[26; 27]	[28-30]
Studie 104	nein	[31-33]	[34; 35]
Valerio *et al.*, 2020	nein	nein	[36]
Cabozantinib oder Vandetanib			
Koehler *et al.*, 2022	nein	nein	[37; 38]

Sowohl der ungewichtete als auch der matching-adjustierte indirekte Vergleich für Patienten der Patientenpopulation MTC A deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Selpercatinib statistisch signifikante und zum großen Teil sogar dramatische Vorteile gegenüber einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zeigt. In Bezug auf die Sicherheit führt Selpercatinib zu weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE als eine Therapie mit einem der MKI (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – MTC A

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 127*)**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 36)**
Medianes OS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	53,36 [28,11; 134,00]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,20 [0,08; 0,50] p = 0,001	0,19 0,07; 0,49] p = 0,001	
OS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,99 [0,95; 1,00]	0,99 [0,94; 1,00]	0,94 [0,78; 0,99]
≥24 Monate [95%-KI]	0,95 [0,89; 0,98]	0,96 [0,90; 0,99]	0,78 [0,60; 0,89]
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben			
EXAM			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 115*)**	**Cabozantinib (EXAM) (N = 107)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	13,77 [11,00; NR]
Selpercatinib vs. Cabozantinib HR [95%-KI] p-Wert	0,14 [0,08; 0,26] p <0,001	0,14 [0,07; 0,27] p <0,001	
PFS Überlebensrate			
≥6 Monate [95%-KI]	0,98 [0,93; 0,99]	0,98 [0,91; 0,99]	0,82 [0,72; 0,89]
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,84; 0,96]	0,55 [0,42; 0,66]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,82 [0,70; 0,89]	
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 127*)**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 33)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	21,05 [11,22; 29,34]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,23 [0,13; 0,41] p <0,001	0,21 [0,11; 0,39] p <0,001	

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
PFS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,85; 0,96]	0,66 [0,47; 0,80]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,83 [0,74; 0,90]	0,40 [0,23; 0,57]
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001b gewichtet (N = 118*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [33,12; NR]	24,94 [14,59; 33,64]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,26 [0,15; 0,45] p <0,001	0,20 [0,11; 0,37] p <0,001	
PFS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,93 [0,86; 0,97]	0,73 [0,58; 0,83]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,87 [0,77; 0,92]	0,50 [0,34; 0,65]
Valerio et. al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 119*)**	**Vandetanib (Valerio et al.) (N = 79)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	47,19 [24,10; NR]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,48 [0,27; 0,84] p = 0,011	0,50 [0,28; 0,88] p = 0,017	
PFS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,85; 0,96]	0,83 [0,72; 0,90]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,80 [0,70; 0,87]	0,65 [0,52; 0,76]
Tumoransprechen			
Objektive Ansprechrate			
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 34)**
Komplettes Ansprechen, n	22		0
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	19,17 [13,13; 25,32]	0,00 [0,00; 0,10]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	11,01 [0,68; 177,17]	13,59 [5,63; 11,89]	
Partielles Ansprechen, n	93		11
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26]	63,48 [57,07; 70,98]	32,35 [17,39; 50,53]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	2,02 [1,23; 3,34]	1,96 [1,38; 3,10]	
Stabile Erkrankung, n	22		18
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	13,76 [9,04; 18,23]	52,94 [35,13; 70,22]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,29 [0,18; 0,48]	0,26 [0,16; 0,39]	
Progress, n	2		5
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00]	1,97 [1,44; 3,36]	14,71 [4,95; 31,06]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,47]	0,13 [0,07; 1,25]	
Objektives Ansprechen (CR + PR), n	115		11
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	82,65 [77,67; 88,26]	32,35 [17,39; 50,53]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	2,50 [1,53; 4,10]	2,55 [1,81; 4,06]	
Krankheitskontrolle, n	137		29
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	96,42 [94,15; 99,44]	85,29 [68,94; 95,05]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [0,98; 1,31]	1,13 [1,01; 1,27]	
Studie 008			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 82,53*)**	**Vandetanib (Studie 008) (N = 30)**
Komplettes Ansprechen, n	22		0
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	8,93 [5,21; 12,52]	0,00 [0,00; 0,12]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	9,76 [0,61; 156,52]	5,78 [2,07; 5,39]	
Partielles Ansprechen, n	93		6
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26]	71,04 [63,45; 78,98]	20,00 [7,71; 38,57]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,27 [1,59; 6,77]	3,55 [2,22; 10,33]	
Stabile Erkrankung, n	22		22
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	17,84 [11,02; 24,10]	73,33 [54,11; 87,72]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,21 [0,14; 0,33]	0,24 [0,15; 0,34]	
Progress, n	2		1

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00]	0,39 [0,03; 0,69]	3,33 [0,08; 17,22]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,42 [0,04; 4,51]	0,12 [0,01; 1,06]	
Objektives Ansprechen (CR + PR), n	115		6
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	79,96 [73,13; 87,42]	20,00 [7,71; 38,57]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,05 [1,97; 8,32]	4,00 [2,50; 12,02]	
Krankheitskontrolle, n	137		28
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	97,80 [96,23; 99,89]	93,33 [77,93; 99,18]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,03 [0,93; 1,14]	1,05 [0,97; 1,12]	
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Komplettes Ansprechen, n	22		2
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	16,87 [10,55; 22,99]	3,64 [0,44; 12,53]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,26 [1,04; 17,52]	4,64 [2,05; 8,04]	
Partielles Ansprechen, n	93		21
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26]	66,73 [59,62; 74,55]	38,18 [25,41; 52,27]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,72 [1,20; 2,45]	1,75 [1,35; 2,44]	
Stabile Erkrankung, n	22		24
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	14,72 [9,66; 19,59]	43,64 [30,30; 57,68]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,22; 0,58]	0,34 [0,22; 0,52]	
Progress, n	2		4
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00]	0,80 [0,15; 1,38]	7,27 [2,02; 17,59]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,19 [0,04; 1,03]	0,11 [0,01; 1,11]	
Objektives Ansprechen (CR + PR), n	115		23
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	83,60 [78,48; 88,91]	41,82 [28,65; 55,89]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,94 [1,40; 2,67]	2,00 [1,59; 2,77]	

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Krankheitskontrolle, n	137		47
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	98,33 [97,20; 99,64]	85,45 [73,34; 93,50]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [1,01; 1,26]	1,15 [1,06; 1,26]	
Dauer des Ansprechens			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [31,28; NR]	25,72 [14,66; 34,17]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,27 [0,12; 0,57] p = 0,001	0,20 [0,08; 0,46] p <0,001	
DOR Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,92 [0,85; 0,96]	0,95 [0,87; 0,98]	0,80 [0,54; 0,92]
≥24 Monate [95%-KI]	0,84 [0,73; 0,90]	0,89 [0,77; 0,95]	0,62 [0,35; 0,80]
Zeit bis zum Ansprechen			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI]	3,45 [1,87; 3,58]	3,42 [1,87; 3,58]	5,48 [2,85; 5,79]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	1,99 [1,24; 3,22] p = 0,005	2,02 [1,24; 3,28] p = 0,005	
TTR Überlebensrate			
≥6 Monate [95%-KI]	0,17 [0,10; 0,24]	0,14 [0,08; 0,22]	0,26 [0,11; 0,45]
≥12 Monate [95%-KI]	0,03 [0,01; 0,08]	0,03 [0,01; 0,08]	0,17 [0,05; 0,35]
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25**)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	142		63
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	98,44 [91,60; 99,96]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,02 [0,98; 1,06]	1,02 [0,99; 1,04]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n	97		25
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86]	63,02 [55,97; 70,75]	39,06 [27,10; 52,07]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,75 [1,26; 2,42]	1,61 [1,27; 2,20]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n	51		20
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	32,05 [24,70; 38,79]	31,25 [20,24; 44,06]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,15 [0,75; 1,76]	1,03 [0,73; 1,48]	
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		10
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	3,61 [1,33; 5,49]	15,63 [7,76; 26,86]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,15; 0,87]	0,23 [0,09; 0,50]	
Studie 008			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 82,53[**])**	**Vandetanib (Studie 008) (N = 30)**
Unerwünschte Ereignisse, n	142		30
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [88,43; 100,00]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,01 [0,97; 1,06]	1,01 [0,99; 1,03]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n	97		24
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86]	59,40 [50,71; 67,89]	80,00 [61,43; 92,29]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,85 [0,69; 1,05]	0,74 [0,61; 0,91]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n	51		11
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	30,93 [23,42; 38,52]	36,67 [19,93; 56,14]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,98 [0,58; 1,65]	0,84 [0,54; 1,39]	
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		7
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,76 [1,53; 9,14]	23,33 [9,93; 42,28]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,24 [0,09; 0,61]	0,25 [0,07; 0,60]	

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
EXAM			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 88,78[**])**	**Cabozantinib (EXAM) (N = 106)**
Unerwünschte Ereignisse, n	142		106
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [96,58; 100,00]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	1,00 [0,99; 1,02]	1,00 [0,99; 1,01]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n	97		86
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86]	67,73 [60,44; 75,70]	81,13 [72,38; 88,08]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,84 [0,73; 0,97]	0,83 [0,73; 0,95]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n	51		50
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	40,00 [31,12; 48,47]	47,17 [37,40; 57,11]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,76 [0,57; 1,03]	0,85 [0,64; 1,08]	
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		17
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,55 [2,15; 8,36]	16,04 [9,63; 24,43]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,35 [0,16; 0,78]	0,35 [0,13; 0,65]	
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118[**])**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 36)**
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		9
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,28 [2,08; 8,07]	25,00 [12,12; 42,20]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,23 [0,09; 0,54]	0,21 [0,09; 0,45]	

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25[**])**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		15
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	44,35 [37,08; 51,66]	23,44 [13,75; 35,69]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,07 [1,29; 3,33]	1,89 [1,36; 3,00]	
AST erhöht, n	58		7
Rate, % [95%-KI]	40,85 [32,68; 49,40]	36,83 [30,08; 44,16]	10,94 [4,51; 21,25]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,73 [1,81; 7,72]	3,37 [2,03; 7,86]	
ALT erhöht, n	53		7
Rate, % [95%-KI]	37,32 [29,36; 45,83]	32,81 [26,74; 39,74]	10,94 [4,51; 21,25]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,41 [1,64; 7,09]	3,00 [1,85; 7,26]	
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n	32		11
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30]	17,32 [12,17; 22,44]	17,19 [8,90; 28,68]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,31 [0,71; 2,43]	1,01 [0,61; 1,83]	
Studie 008			
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		10
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	45,13 [37,27; 53,73]	33,33 [17,29; 52,81]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,46 [0,86; 2,49]	1,35 [0,91; 2,26]	
Hypertonie Schweregrad 3/4, n	36		3
Rate, % [95%-KI]	25,35 [18,43; 33,33]	17,73 [12,36; 23,40]	10,00 [2,11; 26,53]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,54 [0,84; 7,69]	1,77 [0,90; 4,24]	

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Valerio et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 106,12**)**	**Vandetanib (Valerio et al.) (N = 79)**
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		21
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	43,04 [36,28; 49,69]	26,58 [17,27; 37,72]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,83 [1,22; 2,74]	1,62 [1,19; 2,38]	
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n	32		3
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30]	21,85 [15,48; 27,64]	3,80 [0,79; 10,70]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	5,93 [1,88; 18,76]	5,75 [2,92; 12,79]	

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); od.: oder; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RR: Relatives Risiko; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); vs.: versus.
Die detaillierte Operationalisierung des indirekten Vergleichs befindet sich in Anhang 4-L.

* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten
** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten

Sowohl die matching-adjustierten als auch die ungewichteten indirekten Vergleiche weisen in die gleiche Richtung und bestätigen somit die Robustheit der Ergebnisse.

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben zwischen einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib (Publikation Koehler *et al.*, 2022) und Selpercatinib (Studie LIBRETTO-001) wurde unter anderem mittels MAIC bewertet. Aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten konnte für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 ein medianes Gesamtüberleben von 53,36 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 28,11; 134,00]. Für die Studie LIBRETTO-001 wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,94; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Dies zeigt sich auch weiterhin nach 24 Monaten und die Überlebensrate unter Selpercatinib beträgt 0,96 [0,90; 0,99] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT. Beim MAIC zeigt sich beim Gesamtüberleben für Selpercatinib somit ein signifikant vorteilhaftes HR von 0,19 [95%-KI: 0,07; 0,49]; p = 0,001 gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib mit dramatischem Effekt, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden.

Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das Gesamtüberleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,20 [0,08; 0,50] p = 0,001 dramatisch (Anhang 4-L, Tabelle 4-1 und Abbildung 4-1). Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,95; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Die 24-Monats-Überlebensrate beträgt unter Selpercatinib 0,95 [0,89; 0,98] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT.

Für das **progressionsfreie Überleben** wurde die Daten der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien/Publikationen EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Studie 104 und Valerio *et al.*, 2020 verglichen. Bei der Studie LIBRETTO-001 wurde ein medianes PFS von den Patienten der Teilpopulation MTC A noch nicht erreicht. Die Patienten der Studie EXAM hatten ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 13,77 Monaten [95%-KI: 11,00; NR (nicht erreicht)]. Der MAIC-Vergleich der Studie LIBRETTO-001 mit der Studie EXAM (Cabozantinib) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (HR: 0,14; [95%-KI: 0,07; 0,27]; p < 0,001). Dieser Effekt ist im Ausmaß ebenfalls dramatisch und kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich auch hier gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,14 [0,08; 0,26] p < 0,001 in der Größenordnung eines dramatischen Effektes (Anhang 4-L,Tabelle 4-2 und Abbildung 4-2).
Für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 konnte aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 21,05 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 11,22; 29,34]. Auch hier zeigt sich beim medianen PFS ein signifikanter und im Ausmaß bedeutsamer Vorteil für Selpercatinib (HR: 0,21; [95%-KI: 0,11; 0,39]; p < 0,001) gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. Der ungewichtete Ansatz bestätigt die Robustheit der Ergebnisse von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben zeigt auch hier mit einem HR von 0,23 [0,13; 0,41] p < 0,001 eine bedeutsame Verbesserung unter Selpercatinib (Anhang 4-L, Tabelle 4-3 und Abbildung 4-3).
Für die Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes progressionsfreies Überleben von 24,94 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,59; 33,64]. Beim MAIC mit der Studie 104 zeigt sich beim medianen PFS für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 ([95%-KI: 0,11; 0,37]; p < 0,001) gegenüber einer Behandlung mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Demgegenüber ergibt der ungewichtete Ansatz ein ebenfalls bedeutsam verbessertes HR von 0,26 [0,15; 0,45] p < 0,001 (Anhang 4-L, Tabelle 4-4 und Abbildung 4-4).
Für Valerio *et al.*, 2020 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 47,19 Monaten ermittelt [95%-KI: 24,10; NR]. Das HR für Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, war statistisch signifikant besser (HR: 0,50; [95%-KI: 0,28; 0,88]; p = 0,017) als bei Patienten, die nach Valerio *et al.*, 2020 mit Vandetanib behandelt wurden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben verbessert sich ebenfalls

mit einem HR von 0,48 [0,27; 0,84] p = 0,011 statistisch signifikant (Anhang 4-L, Tabelle 4-5 und Abbildung 4-5).

Ein Therapieeffekt der ZVT gegenüber Selpercatinib auf den Endpunkt **Tumoransprechen** wurde für die Studien/Publikationen von Koehler *et al.*, 2022, Studie 008 und Studie 104 zunächst mittels MAIC mit den Daten der LIBRETTO-001 beurteilt. Für die Studie 104 wurden zusätzlich noch die Dauer des Ansprechens sowie die Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet. Es ergaben sich aus den genannten Studien und Publikationen objektive Ansprechraten zwischen 20,00% und 41,82% (Anhang 4-L, Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-8). Es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit den ZVT (Koehler *et al.*, 2022 RR: 2,55; [95%-KI: 1,81; 4,06]; Studie 008 RR: 4,00; [95%-KI: 2,50; 12,02]; Studie 104 RR: 2,00 [95%-KI: 1,59; 2,77]). Ein weiterer indirekter Vergleich fand auch hier ungewichtet statt. Selpercatinib erzielt wiederum gleichgerichtete positive Effekte gegenüber der ZVT. Die objektiven Ansprechraten zeigen ein RR von 2,50 [1,53; 4,10] (Koehler *et al.*), 4,05 [1,97; 8,32] (Studie 008) und 1,94 [1,40; 2,67] (Studie 104) (Anhang 4-L, Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-8).

Für die Dauer des Ansprechens (Duration of Response [DOR]) innerhalb der Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten eine mediane DOR von 25,72 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,66; 34,17]. Beim MAIC zeigt sich beim medianen DOR für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 [95%-KI: 0,08; 0,46]; p < 0,001 gegenüber einer Therapie mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Der ungewichtete Ansatz bestätigt mit einem HR von 0,27 [0,12; 0,57] p = 0,001 den bedeutsamen Vorteil einer Selpercatinib Therapie gegenüber Vandetanib (Anhang 4-L, Tabelle 4-9 und Abbildung 4-6). Als mediane Zeit bis zum Ansprechen wurden 5,48 Monate geschätzt [95%-KI: 2,85; 5,79] und Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, hatten ein im Median statistisch signifikant schnelleres Ansprechen auf die Therapie (HR: 2,02; [95%-KI: 1,24; 3,28]; p = 0,005) als Patienten, die in der Studie 104 mit Vandetanib behandelt wurden. Die Zeit bis zum Ansprechen ergibt in den ungewichteten Analysen ebenfalls ein HR von 1,99 [1,24; 3,22] p = 0,005 und somit einen statistisch signifikanten Vorteil unter Selpercatinib (Anhang 4-L, Tabelle 4-10 und Abbildung 4-7).

Zur Betrachtung der **Sicherheit** wurden mittels indirekter Vergleiche die Daten der Endpunkte UE, SUE und die Therapieabbrüche aufgrund von UE von der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien EXAM, Studie 104 sowie Studie 008 verglichen. Die AESI aus der Studie LIBRETTO-001 konnten mit Valerio *et al.*, 2020, mit der Studie 104 sowie der Studie 008 und Therapieabbrüche mit Koehler *et al.*, 2022 verglichen werden.

Bei den UE wurden Raten von 98,44% bis 100% bei einer Behandlung mit einer ZVT ermittelt, bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren es zwischen 39,06% und 81,13% und bei den SUE zwischen 31,25% und 47,17% (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14). Bei den UE-Raten zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Selpercatinib oder ZVT. Für die schweren UE mittels MAIC und den ungewichteten Analysen zeigt sich in der Studie 104 ein Nachteil einer Selpercatinib-Therapie (RR: 1,61 [95%-KI: 1,27; 2,20] bzw. RR:

1,75 [1,26; 2,42]) gegenüber der ZVT. Demgegenüber steht jedoch ein Vorteil mittels MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen beim Vergleich mit Studie 008 und der Studie EXAM (Studie 008: RR: 0,74 [95%-KI: 0,61; 0,91] bzw. RR: 0,85 [0,69; 1,05]; EXAM: RR: 0,83 [95%-KI: 0,73; 0,95] bzw. RR: 0,84 [0,73; 0,97]). SUE treten in Studie 104 unter Selpercatinib und der ZVT gleich häufig auf. Es zeigt sich auch kein Unterschied in den verschiedenen indirekten Vergleichen (RR: 1,03 [95%-KI: 0,73; 1,48] bzw. RR: 1,15 [0,75; 1,76]). In Studie 008 sowie EXAM zeigt Selpercatinib einen Vorteil gegenüber der ZVT (Studie 008: RR: 0,84 [95%-KI: 0,54; 1,39] bzw. RR: 0,98 [0,58; 1,65]; EXAM: RR: 0,85 [95%-KI: 0,64; 1,08] bzw. RR: 0,76 [0,57; 1,03]) (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14).

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lag die Rate zwischen 15,63% und 25,00% und es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib gegenüber der Therapie mit den ZVT (EXAM: RR: 0,35 [95%-KI: 0,13; 0,65]; Koehler *et al.* 2022: RR: 0,21 [95%-KI: 0,09; 0,45]; Studie 008: RR: 0,25 [95%-KI: 0,07; 0,60]; Studie 104: RR: 0,23 [95%-KI: 0,09; 0,50]). Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete Effekt von Selpercatinib (EXAM: RR: 0,35 [0,16; 0,78]; Koehler *et al.*, 2022: RR: 0,23 [0,09; 0,54]; Studie 008: RR: 0,24 [0,09; 0,61]; Studie 104: 0,36 [0,15; 0,87]) gegenüber der ZVT (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-15).

Beim Vergleich der AESI Hypertonie jeglichen Schweregrads, Hypertonie Schweregrad 3/4, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, AST erhöht und ALT erhöht, zeigt Selpercatinib einen Nachteil im MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen gegenüber der ZVT (Anhang 4-L, Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13). Diese AESI sind jedoch gut beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Medikation können sich die Patienten erholen und später mit der Behandlung fortzufahren.

4.1.3 Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Die Prognose beim MTC hängt vom Zeitpunkt der Diagnose ab. In etwa 35 – 50% der Fälle hat der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, die Prognose für Patientinnen und Patienten ist damit deutlich schlechter [39]. MTC-Patientinnen und Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die somatische Form gilt [40].

Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Patientenpopulation MTC A war Selpercatinib für bereits mit Cabozantinib und Vandetanib vorbehandelte Patienten zugelassen.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorherige MKI-Therapie* (MTC A) zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12-Monats-Überlebensrate von 99,3%, auch die 24-Monats-Überlebensrate von 95,0% bewegte sich auf einem hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichten die Rate des progressionsfreien Überlebens (91,0% zu 12 Monaten und 81,1% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens, die im Median noch nicht erreicht wurde, 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 (81,0%) wider. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate von einem langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt (mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht mit einer Rate der Dauer des Ansprechens ≥ 24 Monate von 83,7%, beide Angaben für Responder).

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 häufig durch die Erkrankung bedingte und für Patienten im Alltag sehr belastende Diarrhö, dessen Verbesserung in einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität resultiert, als auch, der Schmerzen und der Fatigue. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und selten auftretende therapiebedingte Behandlungsabbrüche. Dies ist darin begründet, dass die beobachteten UE gut handhabbar und für den Patienten wenig belastend sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.

Die matching-adjustierten sowie ungewichteten indirekten Vergleiche für Patienten der Patientenpopulation MTC A deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Selpercatinib einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben signifikante Vorteile mit dramatischem Effekt hat, der nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden

kann Darüber hinaus liegen hinsichtlich des Tumoransprechens und dem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von UE signifikante Vorteile einer Selpercatinib Therapie vor.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Mutationen bei MTC und der Schwere der Erkrankung wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich der indirekten Vergleiche für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen** beansprucht.

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit [6]:

- fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom.

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 [1].

Tabelle 4-7: Übersicht Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien beim fortgeschrittenen RET-mutierten MTC

Teilpopulationen	**Zweckmäßige Vergleichstherapie** [a, b]	**Beschreibung der Population**	**Darstellung im Dossier**
MTC A: Ohne vorangegangene Therapie			
MTC A: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*	- Vandetanib oder - Cabozantinib	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie behandelt wurden. Diese Patientenpopulation war bisher nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung. Es handelt sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. Für die hier beschriebene Indikationserweiterung würden im Nutzenbewertungsdossier daher nur die Daten des aktuellen Datenschnitts der Studie LIBRETTO-001 für diese Teilpopulation präsentiert werden (Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier erfolgt für diese Teilpopulation.	Abschnitt 4.3.2.3
MTC B: Mit vorangegangener Therapie			
MTC B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *nach vorangegangener Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Vandetanib, - Cabozantinib und - BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie nach vorangegangener Therapie mit Multikinase-Inhibitoren behandelt wurden. Für diese Population wurde bereits die Nutzenbewertung des G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 veröffentlicht, mit entsprechender Beschlussfassung am 02. September 2021 [41]. Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere nutzenbewertungsrelevante Evidenz vorliegt als jene, welche bereits im Dossier vom 12. März 2021 dargestellt wurde.	Anhang 4-M

Teilpopulationen	**Zweckmäßige Vergleichstherapie** [a, b]	**Beschreibung der Population**	**Darstellung im Dossier**
BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Für die Population MTC A basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgespräches vom 13. Juli 2022. b: Für die Population MTC B basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021 [41]. Der finale Datenschnitt vom 15. Juni 2021 wird in der vorgelegten Nutzenbewertung in Anhang 4-M ergänzt.			

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 für die in Tabelle 4-7 aufgeführte, noch nicht bewertete Teilpopulation MTC A. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert. Für die im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung [41] bereits bewerteten Teilpopulation (Tabelle 4-7) werden ergänzend die Daten des neuesten Datenschnitts der Studie LIBRETTO-001 im Anhang 4-M dargestellt.

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenem RET-mutierten MTC 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 4-8 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Auswahl RCT

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	**E1** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.	**A1** Abweichende Patientenpopulation.
2	**Intervention**	**E2** Selpercatinib gemäß Zulassung.	**A2** Abweichende Intervention.
3	**Vergleichstherapie**	**E3** Teilpopulation MTC A - Vandetanib/Cabozantinib	**A3** Abweichende Vergleichstherapie.
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).
A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC 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 [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als ZVT wurden die in Tabelle 4-7 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 [1].

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels 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 [2].

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 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	**E1** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET mutierten MTC.	**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 zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid 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 vorliegende Anwendungsgebiet liegt zum aktuellen Zeitpunkt keine abgeschlossene RCT zu Selpercatinib vor (siehe Abschnitt 4.3.1). Daher wurden für die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation MTC A 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 indirekten Vergleichs gegenübergestellt werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-10 aufgeführt.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	**Patientenpopulation**	**E1** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.	**A1** Abweichende Patientenpopulation.
2	**Behandlung**	**E2** Vandetanib/Cabozantinib gemäß Zulassung.	**A2** Abweichende Intervention.
3	**Vergleichstherapie**	**E3** Keine Einschränkung	**A3** Keine Einschränkungen.
4	**Endpunkte**	**E4** Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	**A4** Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	**Studiendesign**	**E5** Alle klinischen Studien (auch retrospektiv).	**A5** Case Report Studien Nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-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 zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlussgrund; E: Einschlussgrund; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection			

Patientenpopulation

Es werden nur solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom umfassen [6].

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 [2].

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 alle klinischen Studien, einschließlich retrospektiver Analysen für die frühe Nutzenbewertung herangezogen. Case Report Studien, nicht interventionelle Studien, systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen 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 **Error! Reference source not found.** 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)), 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 **Error! Reference source not found.** 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 15. August 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EUCTR, 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 EUCTR. 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 15. August 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 MTC A als auch die in Tabelle 4-7 benannten ZVT abfragt und zusätzlich auf RET einschränkte. Die Suche erfolgte am 15. August 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 17. August 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 –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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 16. August 2022 (weitere Untersuchungen nach der ZVT) bzw. 17. August 2022 (RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel) statt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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):

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

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

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

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des 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 indirekten Vergleich herangezogenen Studien wurde lediglich auf Studienebene systematisch untersucht. Als Informationsquelle dienen die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. alle weiteren öffentlichen Quellen wie Studienregistereinträge oder Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, soweit diese für die identifizierten 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 indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die große Unsicherheit der Ergebnisse eines 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-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Modul 4 B 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 [5; 42-44].

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 indirekten Vergleich (Studien mit der Vergleichstherapie) erfolgt je nach zugrundeliegenden Studientyp mit Hilfe des TREND, Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), Strengthening the Reporting ob Observational Studies in Epidemiology (STROBE) oder Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data (RECORD) Statements (siehe Anhang 4-E). Als Informationsquelle dienen die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. alle weiteren öffentlichen Quellen wie

[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.

Studienregistereinträge oder Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, soweit diese für die identifizierten Studien zur Verfügung stehen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

Die für die Nutzenbewertung von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC 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 [5; 42]:

Demografische Daten und Baseline Charakteristika

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Altersgruppen
- Alter in Jahren
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- ECOG Performance Status
- Laborparameter (Carcinoembryonales Antigen [CEA]; Calcitonin)

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline

Erkrankungshistorie

- Krankheitsstadium bei der Aufnahme in die Studie
- Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten
- Metastasierte Erkrankung bei Baseline
- Zeit seit der metastasierten Erkrankung in Monaten
- Mindestens eine messbare Läsion zu Baseline

Vortherapien

- Vorhergehende systemische Therapie
- Art der vorhergehenden systemischen Therapie
- Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien
- Vorhergehende Strahlentherapie
- Vorhergehende krebsbedingte Operation

RET-Status

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

Krankheitscharakteristika zu Baseline

- Messbare Erkrankung
- Tumorlast in mm
- Vorliegen von Diarrhö bei Baseline
- Symptome und Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: 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]		●		
Diarrhö [c]		●		
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 [d], SOC und PT [e]				●

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

a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrate (gesamt), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt) 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

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Sicherheit**
anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus. c: Ermittelt anhand des Bowel Diary; beinhaltet die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö. d: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt) Überempfindlichkeit, Hypertonie, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert e: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-G 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 4-48.

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

Das Gesamtüberleben wird vom G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt anerkannt [2], gemäß der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels zudem belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [45].

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 (ICR) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien, Version 1.1) bestimmt [46].

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 4-51.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als patientenrelevant angesehen. Die Patientenrelevanz ist auch dadurch nachvollziehbar, dass bei MTC-Patienten die Lebensqualität über Monate oder Jahre aufrechterhalten werden kann, wenn weder ein Krankheitsprogress noch eine symptomatische Erkrankung vorliegen [47]. Im Rahmen einer systematischen Fragebogenentwicklung stuften Schilddrüsenkrebspatienten aus acht Ländern (Deutschland, Österreich, Niederlande, Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK), Polen, Italien, Portugal und Japan) neben der Fatigue und der beruflichen Rehabilitation psychologische Fragen, insbesondere die Angst vor einem Fortschreiten der Krankheit und vor zusätzlichen Therapien, als sehr wichtig für ihre Lebensqualität ein [48; 49].

Das progressionsfreie Überleben zählt beim fortgeschrittenen MTC neben dem Gesamtüberleben, dem krankheitsspezifischen Überleben und der Lebensqualität seit vielen Jahren zu den klinisch relevanten Endpunkten [50].

Die EMA und auch die Food and Drug Administration (FDA) bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für die Patienten [51; 52]. 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 einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt *per se* [53].

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 berechnete sich aus der Zeitspanne vom Datum der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.

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

- Objektive Ansprechrate

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

  Die objektive Ansprechrate ist der primäre 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.

- 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 4-54.

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrate als Endpunkt erlaubt eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs, auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien. Die Verringerung der Tumorgröße lässt sich hierbei direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen. Die objektive Ansprechrate kann im Studienverlauf zu einem früheren Zeitpunkt und an einer kleineren Stichprobe erhoben und ausgewertet werden als z. B. das Gesamtüberleben. Die objektive Ansprechrate wird somit als Schlüsselmaß für die Beurteilung der Anti-Tumoraktivität angesehen. Die klinische Relevanz der objektiven Ansprechrate ergibt sich aus der Kombination von Art und Dauer des Ansprechens [51].

Morbidität – Symptomatik

Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität (Funktionalität) durch den Patienten [54; 55]. Der EORTC QLQ-C30 wird regelmäßig zur Untersuchung von Symptomen und der Lebensqualität bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom eingesetzt [48]. 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 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 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 dem MID von 10 Punkten 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) [56; 57]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt [58; 59].

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

Im Hinblick auf Endpunkte zur Symptomatik sieht der G-BA in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Schmerzen, Atembeschwerden (z. B. Dyspnoe, Husten), Diarrhö sowie Heiserkeit und Schluckstörungen in dem für das vorherige Nutzenbewertungsverfahren durchgeführten Beratungsgespräch von 12. September 2019 als patientenrelevant an [60].

Morbidität – Diarrhö

Das Auftreten von Diarrhö ist ein typisches Symptom des fortgeschrittenen MTC. Die Diarrhö ist dabei häufig schwer therapierbar. Im Hinblick auf die Lebensqualität stellt dieses Symptom eine Belastung und bezüglich des körperlichen Zustands eine Schwächung dar [61; 62] und sollte bei MTC-Patienten vorrangig behandelt werden [63].

Im Rahmen der LIBRETTO-001 Studie wird das Auftreten von Durchfällen für Patienten mit fortgeschrittenem MTC mittels des patientenberichteten Bowel Diary erhoben. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des standardisierten und validierten Fragebogens STIDAT [64]. Das bei der LIBRETTO-001 Studie eingesetzte Bowel Diary besteht aus 11 Fragen bezüglich der Häufigkeit und Schwere der Diarrhö und der vom Patienten empfundenen Unannehmlichkeiten. Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen wurde nur die Frage 1 des Diary herangezogen, welche die Anzahl der Patienten mit Durchfällen sowie die Schwere der Durchfälle berücksichtigt. Die Kategorien der Symptomschwere sind hierbei vorgegeben als „keine Diarrhö“, „leichte Diarrhö“, „mittelschwere Diarrhö“ und „schwere Diarrhö“.

Die Diarrhö wird anhand der folgenden Variablen bewertet:

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

Weitere Details zur Auswertung des Endpunkts Diarrhö finden sich in Tabelle 4-77.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, erachtet der G-BA die Diarrhö als patientenrelevanten Endpunkt [60].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – globaler Gesundheitsstatus/Funktionalität

Beim fortgeschrittenen MTC kann es je nach Lokalisation der Metastasen zu Symptomen wie Dyspnoe und Knochenschmerzen kommen, zudem ist die Erkrankung häufig mit Diarrhö assoziiert. Diese Symptome haben potenziell einen Einfluss auf die Lebensqualität, insbesondere das Auftreten von Durchfällen kann sehr belastend für die Patienten sein [47; 48; 62; 65; 66]. 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 bewerten (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 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 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 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) [56; 57]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt [58; 59].

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-78.

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 [60].

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 [60].

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 [42].

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 [42].

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

Der Schweregrad eines jeden UE wird vom Prüfarzt gemäß den CTCAE in der Version 4.03 (wenn zutreffend) bestimmt [42].

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 [42].

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 [42].

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-G eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) basierend auf folgenden Schwellenwerten (gemäß VerfO [2]):

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende AESI wurden basierend auf theoretischen Überlegung zur RET-Biologie, zur präklinischen Toxizität und zu den Sicherheitsdaten der Studie LIBRETTO-001 analysiert [5]:

- Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)
- Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)

- Überempfindlichkeit
- Hypertonie
- Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert.

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten finden sich in Tabelle 4-87.

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%-KI für die objektive Ansprechrate 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 Fragenbogen 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 [55]) 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.

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

Für die Analyse der Veränderung der EORTC QLQ-C30 Skalen gegenüber Baseline wurde ein MMRM verwendet. Mittels des 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 [44].

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

Analysepopulationen

Für die Analysen des vorliegenden Moduls 4B wurden Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom 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 und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren* maßgeblich bewertungsrelevant und Schwerpunkt des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers:

- Analysepopulation MTC A: Patienten *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*

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 (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-656) vom 02. September 2021 bewerteten Teilpopulation (hier Teilpopulation MTC B genannt) [67] dargestellt.

Die Wirksamkeitsanalysen wurden basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. 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 (142 Patienten) [5].

Die Sicherheitsanalysen wurden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hatten (142 Patienten) [5].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

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

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

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

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

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2.3.1 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.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[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.

also die beste verfügbare Evidenz für die betrachtete Teilpopulation der Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren* (MTC A), 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 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 mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC entnommen werden konnten. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Jeder der identifizierten Studien zur ZVT wurde die Teilpopulation MTC A der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt und ein ungewichteter sowie matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) durch das Berechnen geeigneter Effektmaße durchgeführt, wenn dies mit den berichteten Daten in den identifizierten Studien möglich war.

Systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von möglichen Confoundern

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien und Publikationen zu identifizieren, die

1. Informationen zu prognostischen und prädiktiven Faktoren (Modifikatoren für Behandlungseffekte) enthalten, die einen Zusammenhang mit den relevanten Indikationen von Selpercatinib (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC], Papilläres Schilddrüsenkarzinom [Papillary Thyroid Cancer, PTC] und MTC) aufweisen.

2. Evidenz zur Information des Zusammenhangs zwischen Ansprechen, Progression und Überleben enthalten, um die Modellierung von PFS und OS aus den in der Studie LIBRETTO-001 gesammelten Daten zum Tumoransprechen zu unterstützen.

Weiterführende Informationen zu den Methoden, den Ein- und Ausschlusskriterien, dem Prozess der Studienselektion und der Datenextraktion finden sich im finalen Protokoll der systematischen Literaturrecherche [68].

Die elektronischen Datenbankrecherchen wurden mit der vordefinierten Suchstrategie durchgeführt. Die Recherchen wurden am 30. September 2019 durchgeführt und waren nicht nach Datum beschränkt. Die Abfragen ergaben insgesamt 3040 Treffer einschließlich 594 Duplikaten. Daher wurden 2446 Treffer mittels Titel und/oder Abstract-Screening durch eine Person geprüft. Von allen Treffern wurden 10% durch eine weitere Person stichprobenartig gescreent.

Insgesamt wurden 2446 Datensätze (Titel und Abstracts) aus Datenbanken für das manuelle Screening ausgewählt. Titel und Abstracts der aus den Recherchen identifizierten Studien

wurden nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, die im Protokoll enthalten sind [68].

Nach dem ersten Titel-Abstract-Screening wurden 514 Publikationen in ein weiteres Screening überführt. Beim zweiten Screening erfüllten 216 Quellen die vordefinierten Einschlusskriterien und wurden somit für die Datenextraktion ausgewählt [69]. Die systematische Literaturrecherche ist als Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der systematischen Recherche zu Confoundern
Quelle [69]

Es wurden durch die systematische Literaturrecherche folgende prognostische und prädiktive Faktoren (Confounder) für die Indikation MTC ermittelt:

- Alter: Ein höheres Alter ist mit einem schlechteren Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben (disease-free survival [DFS]) assoziiert [70; 71].

- Geschlecht: Ein weibliches Geschlecht ist mit einem besseren Krankheitsverlauf verbunden [72].

- Krankheitsstadium: Ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium ist mit schlechterem Krankheitsverlauf assoziiert [63; 72].

- Makroskopisch erkennbare extrathyreoidale Ausdehnung: ist assoziiert mit schlechterem Krankheitsverlauf [63; 73].

- Tumorgröße: Eine größere Tumorgröße ist mit einem schlechterem Krankheitsverlauf assoziiert [63; 72].

- Postoperative Calcitonin-Verdopplungszeit: Eine Calcitonin-Verdopplungszeit >6 Monate ist assoziiert mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92% und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 37%. Eine kürzere Verdopplungszeit sagt ein deutlich schlechteres Überleben vorher (5-Jahres-Überlebensrate von 25% und 10-Jahres-Überlebensrate von 8%) [63].

- Postoperative CEA-Verdopplungszeit: Eine kürzere Verdopplungszeit ist mit schlechteren Ergebnissen assoziiert [63; 73].

- RET-Mutation:

    - Das Vorliegen einer somatischen RET-Mutation, insbesondere M918T, wurde in einigen Studien mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht [74; 75].

    - Das Vorhandensein von somatischen RET-M918T-Mutationen war bei sporadischen MTC mit einem erhöhten Risiko für pT3/T4, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen, für ein fortgeschrittenes Stadium nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) und für Tumorrezidive verbunden [76].

    - Hereditäres MTC aufgrund einer RET-Mutation ist mit besseren Ergebnissen verbunden als sporadisches MTC (etwa 50% RET-Mutation 40% RAS-Mutation) [70].

    - Eine RET-Mutation und insbesondere eine RET-M918T-Mutation ist prädiktiv für einen erhöhten Behandlungseffekt bei Cabozantinib und Vandetanib [20; 21; 28; 77].

- RAS-Mutation: Bei sporadischer MTC haben Patienten mit RAS-Mutation ein mittleres Risiko (Patienten mit ATA-Level D RET-Mutation zeigen die schlechteste Prognose; Patienten mit anderen RET-Mutationen weisen einen indolentesten Verlauf auf) [78].

- Zirkulierende RET-M918T-mutierte Tumor-DNA (Desoxyribonukleinsäure [Deoxy Ribonucleic Acid, DNA]): Der Nachweis von RET-M918T cfDNA (circulating free tumor DNA) korreliert stark mit einem schlechteren Gesamtüberleben und sagt einen schlechteren Krankheitsverlauf genauer voraus als die Calcitonin-Verdopplungszeit [79].

- CA19-9: Prädiktor für schlechteren Krankheitsverlauf [80].

- Multiple endokrine Neoplasie Typ 2: Prädiktor für schlechteres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben [70].

- CDKN2C-Kopienzahl: Ein somatischer CDKN2C-Verlust ist assoziiert mit verringertem Gesamtüberleben, wobei dieses durch eine gleichzeitige RETM918T-Mutation noch verstärkt wird. Der Verlust von CDKN2C wurde mit RET-vermitteltem MTC in Verbindung gebracht [81].

- Expression von Östrogenrezeptor Alpha: Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben [82].

- Vaskuläre Invasion: Ungünstiger Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben [83].

- Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B: sagt verringertes krankheitsfreies Überleben voraus [73].

- Vaskuläre Invasion, perineurale Invasion: sagt verringertes progressionsfreies Überleben voraus [73].

- PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1), PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1): Koexpression von PD-1 und PD-L1 korreliert mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation. Es gab jedoch keine weitere klinisch-pathologische und prognostische Relevanz [84].

- CD133, CD44: CD133 und CD44 sind ungünstige Prädiktoren für die Prognose des Gesamtüberlebens. CD44 war ein signifikanter Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben [85].

- Anzahl an beteiligten Lymphknoten:

    - ≥ 11 positive Lymphknoten sind assoziiert mit schlechterem Gesamtüberleben [71].

    - Keine Beteiligung der Lymphknoten ist assoziiert mit besseren Ergebnissen [72]

Für den MAIC wurden folgende Confounder berücksichtigt:

- Alter

- Geschlecht
- Baseline ECOG-PS
- MKI-Vorbehandlung
- Ethnie
- M918T-Mutation

Die Confounder Alter, Geschlecht und M918T wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert. Die ebenfalls in den MAIC-Analysen eingeflossenen Confounder Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung sowie Ethnie sind gleichermaßen relevante Confounder in der Indikation.

Der ECOG-Status ist ein indikationsübergreifender Prognosefaktor bei Krebserkrankungen, der unmittelbar mit dem Überleben der Patienten korreliert und den Krankheitsverlauf sowie den Erfolg der Therapie maßgeblich beeinflusst. Hinzukommt, dass bei älteren Patienten eine eingeschränkte Organfunktion häufiger und früher zu Dosisreduktionen oder zum Therapieabbruch unter MKI-Therapie führt [8].

Die MKI-Vorbehandlung hat bedingt durch die erhebliche Toxizität dieser Therapien einen wichtigen Einfluss auf den Zustand des Patienten (z. B. Zustand der Leber oder Allgemeinzustand des Patienten) und hat dadurch Einfluss auf den Therapieverlauf nachfolgender Therapien.

Die Inzidenz des RET-mutierten MTC ist regional variabel. Eine entscheidende Rolle spielt zudem das Auftreten der heriditären Form oder die Strahlenbelastung in der Umwelt. Die ethnische Zugehörigkeit ist demnach ein wichtiger Confounder und findet somit Berücksichtigung in den indirekten Vergleichen.

Da nicht in jeder Studie oder Publikation die gleichen Confounder bei den Patientencharakteristika beschrieben sind, wurden die jeweils zur Verfügung stehenden Confounder für die einzelnen Analysen berücksichtigt. Die Auswahl der Confounder, die für die identifizierten Studien und Publikationen herangezogen wurden, ist zusammenfassend in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Matrix der identifizierten Confounder für die indirekten Vergleiche

Studie	Alter	Geschlecht	Baseline ECOG-PS	MKI-Vorbehandlung	Ethnie	M918T-Mutation
Cabozantinib						
EXAM	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Cabozantinib oder Vandetanib						
Koehler *et al.*, 2022	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Vandetanib						
Studie 008	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Studie 104	ja	ja	nein	nein	ja	nein
Valerio *et al.*, 2020	ja	ja	ja	ja	nein	nein
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; M918T: Methionin 918 Threonin; MKI: Multikinase-Inhibitor						

Methodik des indirekten Vergleichs

Die statistischen Analysen des indirekten Vergleichs wurden in SAS® Version 9.4, R Version 3.6.0 und R Version 4.1.2 durchgeführt.

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

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 [86]. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit der Teilpopulation MTC A 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 der Ansatz der 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 [87]. 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 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 indirekten Vergleich keine darüberhinausgehenden 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 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
LIBRETTO-531 (J2G-MC-JZJB)	nein	ja	laufend	02/2020 – laufend	Selpercatinib, Cabozantinib oder Vandetanib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 4-13 hat den Stand 15. August 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
LIBRETTO-531	A7

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Abbildung 4-2: 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 600 Treffer. Davon konnten 114 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenden 486 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel / Abstract), wodurch alle 486 Treffer ausgeschlossen werden konnten. 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 4-13) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
LIBRETTO -531[b]	Clinicaltrials.gov: NCT04211337 [88] EUCTR: 2019-001978-28 [89] ICTRP: NCT04211337 [90], 2019-001978-28 [91]	ja	nein	laufend

EUCTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

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-531 wurde in der Tabelle aufgeführt, da es sich um eine laufende Studie handelt. Formal erfüllt die Studie jedoch Ausschlusskriterium 7, 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 4-15 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 4-15 hat den Stand 15. August 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 4-13) 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 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen [a]**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); 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 4-16 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 4-16 hat den Stand 17. August 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, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-17: 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.						

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);

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-M 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.

Tabelle 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 [92] 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 4-23: 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	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 4-25: 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

[16] unbesetzt

Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-26 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 4-27 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 4-32: 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 4-33: 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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen (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 4-37: 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

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

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 4-37 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 4-37 hat den Stand 15. August 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-37 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: 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	A7
LIBRETTO-201	A7
LIBRETTO-321[a]	A1
a: Die Studie LIBRETTO-321 wird ausschließlich in China durchgeführt, im Primary Analysis Set sind lediglich 17 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 4-3: 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 600 Treffer. Davon konnten 114 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 486 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), bei dem weitere 483 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei der anschließenden Bewertung der Relevanz der verbleibenden Volltexte (Ausschluss nach Volltextanalyse) wurden keine weiteren Treffer ausgeschlossen. Es konnte die Studie LIBRETTO-001 mit 3 Publikationen [12; 13] identifiziert werden, hierbei handelt es sich um Publikationen der Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studienergebnisse werden in diesem Abschnitt 4.3.2.3 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 4-37) 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 4-39: 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: NCT 03157128 [9] EUCTR: 2017-000800-59 [10] ICTRP: NCT03157128 [11]	ja	ja	laufend
EUCTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform 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 4-39 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 4-39 ist der 15. August 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 4-37) 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 4-40: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
LIBRETTO -001	Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-656) [93] IQWiG Nutzenbewertung (A21-28) [94]	ja	ja	ja
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 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 Indikation fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-40 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 4-40 hat den Stand 17. August 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 (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 4-41: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen [a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsorte 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 [5]	ja [9-11]	ja [12-14][e]

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

e: Die Publikation Tsang *et al.* 2022 ist formal der Studie LIBRETTO-001 zugehörig, Single-Center Analyse mit Patienten der LIBRETTO-001, keine Unterscheidung nach Therapielinie.

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 4-42: 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 Schilddrüsen-karzinomen 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 319 mit RET-mutierten MTC, davon 115, die zuvor keine systemische Therapie erhalten haben, und 27 Patienten, die zuvor keine Therapie mit Cabozantinib und Vandetanib aber andere systemische Therapien erhalten haben) [d] 24. September 2021: 45 Patienten (Kohorten der RET-	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, zur 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	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika. Zeitraum: Mai 2017 – laufend: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong	<u>Phase 1</u>: *Primärer Endpunkt:* Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis. *Sekundäre Endpunkte:* Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrate. <u>Phase 2</u>: *Primärer Endpunkt:* Ermittlung der objektiven Ansprechrate (bestätigt durch das IRC). *Sekundäre Endpunkte [f]:* Ermittlung der/des objektiven Ansprechrate (bestätigt durch den Prüfarzt), besten Gesamtansprechens, Dauer des Ansprechens (gesamt), Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit.

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**
			Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) [e]	entscheidet, die Studie zu beenden.	Kong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika.	

IRC: Independent Review Committee; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection

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: 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.

e: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-125 im Anhang 4-E entnommen werden.

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Selpercatinib**	***Erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation***
LIBRETTO-001	Phase 1 (Dosiseskalation [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 Phase 2 (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen.	Erlaubte Begleitmedikation: Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden. Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation Die Verwendung starker und mittelstarker Inhibitoren und Induktoren des CYP3A sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren, H_2-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 Tumortherapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, therapeutischen monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften oder andere Prüfpräparate außer Selpercatinib erhalten.
BID: Zweimal täglich (*Bis In Die*); CYP: Cytochrom P450 (Subtyp 3A); H_2-Rezeptor: Histamin-H_2-Rezeptor; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich (*Quaque Die*) a: Dosiseskalation nach klassischem „3 + 3-Design“ [42]		

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 (MTC A).

LIBRETTO-001 – Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosiseskalations- 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. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Schilddrüsenkarzinomen) sowie RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinome und andere Tumoren mit RET-Aktivierung. Patienten mit MTC 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).

Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 an 50 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt (Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, der Schweiz, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten).

LIBRETTO-001 – Phase 1

Zielsetzung (Phase 1)

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurde eine Dosiseskalation 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 Teilpopulation A); 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 Response Assessment in Neuro Oncology (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 4-125.

Behandlung mit dem Prüfpräparat (Phase 1)

Die Dosiseskalation 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) einmal täglich (*Quaque Die*, 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 (SRC) die verabreichte Dosierung als sicher einschätzte.

Laut Fachinformation wird Selpercatinib gewichtsabhängig dosiert:

- Patienten, die weniger als 50 kg wiegen nehmen zweimal täglich 120 mg Selpercatinib ein
- Patienten, die 50 kg oder mehr wiegen, nehmen zweimal täglich 160 mg Selpercatinib ein

Die Dosierungsschemata nach Körpergewicht wurden ursprünglich von der FDA und auch von der EMA nach Prüfung der Einreichung vorgeschlagen.

Die Wahl von 120 mg zweimal täglich für Patienten mit einem Gewicht von weniger als 50 kg und 160 mg zweimal täglich für Patienten, die 50 kg oder mehr wiegen, wurde nach von der FDA erstellten Populations-Pharmakokinetik-Simulationen vorgeschlagen, basierend auf der Expositionsanpassung und Vermeidung eines übermäßigen Risikos einer QT-Zeit-Verlängerung von 20 ms für Patienten mit geringerem Körpergewicht (< 50 kg). Auch die EMA empfahl die gleiche gewichtsabhängige Dosierung, daher wurde dieses Dosierungsschema bereits in die Fachinformation aufgenommen.

Im Studienprotokoll der Studie LIBRETTO-001 wurde jedoch diese Änderung nicht berücksichtigt, sodass nur die Dosis von 160 mg zweimal täglich untersucht wurde.

LIBRETTO-001 – Phase 2

Zielsetzung (Phase 2)

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die objektive Ansprechrate (nach RECIST 1.1 oder RANO, je nach Tumorentität), welche durch das Independent Review Committee (IRC) bestätigt wird; sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. die objektive Ansprechrate (nach RECIST 1.1 oder RANO, je nach Tumorentität), welche durch den Prüfarzt bestätigt wird, das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer (allgemein), die Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen der explorativen Endpunkte erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können der Tabelle 4-125 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 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 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-basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor.
  - Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist.

- Kohorte 6: Patienten, welche ansonsten für die Kohorten 1 – 5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor.

RET-Status

Definition der RET-Alterationen:

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

  Patienten mit 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 Dosiseskalation 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 vereinzelten 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:

- Patienten, die zuvor keine systemische Therapie erhalten haben.

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.

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 [93].

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 [93].

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 für die Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC) bei der EMA eingereicht. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen basieren auf diesem Datenschnitt [5].

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 vom 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 764 Patienten (96,0%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID [5].

Bis zum 15. Juni 2021 brachen insgesamt 334 Patienten (42,0%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die häufigsten Gründe waren: Krankheitsprogression (23,2%), Auftreten unerwünschter Ereignisse (7,7%) und Rücknahme der Einwilligung (4,0%). 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 MTC (Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC)

Das vorliegende Dossier bewertet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit [6]:

- **Fortgeschrittenem RET-mutierten MTC**

Folglich wurden für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen aus der gesamten Population der Studie LIBRETTO-001 nur erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC 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:

- MTC A: Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.*

Die relevante Teilpopulation entspricht den Anforderungen des IQWiG „*Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist [95].*“. Innerhalb der vorgelegten Daten erfüllen >80% der Patienten das Einschlusskriterium RET positiv.

Patienten-Disposition (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) – Teilpopulation MTC A

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 erfüllten 142 Patienten die oben genannten Kriterien für die Teilpopulation MTC A (Efficacy und Safety Analysis Set). Hiervon erhielten 135 Patienten (95,1%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID (siehe Tabelle 4-132).

Bis zum 15. Juni 2021 brachen insgesamt 24 Patienten (16,9%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die häufigsten Gründe waren: Auftreten unerwünschter Ereignisse (5,6%), Rücknahme der Einwilligung (4,2%) und Krankheitsprogression (3,5%). Die Studie brachen 14 Patienten (9,9%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 ab: 8 Patienten (5,6%) verstarben und 6 Patienten (4,2%) zogen ihre Einwilligung zurück (siehe Tabelle 4-135).

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) – Teilpopulation MTC A

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des Efficacy Analysis Sets der Teilpopulation MTC A sind in Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Teilpopulation MTC A – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Merkmal	**Selpercatinib (N = 142)**
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	83 (58,5)
Weiblich	59 (41,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	123 (86,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,4)
Asiaten	8 (5,6)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,7)
Andere	7 (4,9)
Fehlend	1 (0,7)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	101 (71,1)
Europa	16 (11,3)
Rest der Welt	25 (17,6)
Altersgruppen, n (%)	
< 18 Jahre	2 (1,4)
18 bis < 45 Jahre	34 (23,9)
45 bis < 65 Jahre	68 (47,9)

Merkmal	Selpercatinib (N = 142)
65 bis < 75 Jahre	23 (16,2)
≥ 75 Jahre	15 (10,6)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	55,3 (15,02)
Median (min–max)	57,0 (15-87)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	75,4 (21,56)
Median (min–max)	73,2 (26,8-179,4)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	12 (8,5)
≥ 50 kg	130 (91,5)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	69 (48,6)
1	67 (47,2)
2	6 (4,2)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	3 (2,1)
III	3 (2,1)
IV	132 (93,0)
Fehlend	4 (2,8)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	104,3 (123,65)
Median (min–max)	54,4 (1,4-593,1)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	139 (97,9)
Nein	3 (2,1)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	27 (19,0)
Nein	115 (81,0)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika[a], n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	10 (7,0)
- Cabozantinib	0 (0,0)
- Vandetanib	0 (0,0)

Merkmal	Selpercatinib (N = 142)
- Sorafenib	4 (2,8)
- Lenvatinib	3 (2,1)
- Andere MKI	3 (2,1)
Chemotherapie	5 (3,5)
PD1/PD-L1 Inhibitoren	4 (2,8)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	4 (2,8)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)	
0	115 (81,0)
1-2	27 (19,0)
3 oder mehr	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	0,2 (0,50)
Median (min–max)	0,0 (0-2)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	46 (32,4)
Nein	96 (67,6)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	119 (83,8)
Nein	23 (16,2)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Mutation	142 (100,0)
- M918T	86 (60,6)
- V804 M/L	6 (4,2)
- Extrazelluläre Cystein Mutation	33 (23,2)
- Andere	17 (12,0)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	107 (75,4)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	7 (4,9)
PCR	19 (13,4)
Andere	9 (6,3)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung[b], n (%)	
Ja	140 (98,6)
Nein	2 (1,4)
Tumorlast in mm[c]	
Anzahl der Patienten	140

Merkmal	**Selpercatinib (N = 142)**
Mittelwert (STD)	66,6 (42,27)
Median (min–max)	58,6 (10,0-270,0)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Ja	89 (62,7)
Nein	53 (37,3)
EORTC QLQ-C30	
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Fatigue	(n=115) 31,4 (26,95)
Schmerzen	(n=115) 25,7 (30,13)
Übelkeit und Erbrechen	(n=115) 7,7 (18,11)
Dyspnoe	(n=115) 17,7 (26,24)
Schlaflosigkeit	(n=115) 30,4 (30,77)
Appetitverlust	(n=115) 15,4 (26,96)
Verstopfung	(n=115) 7,5 (18,24)
Diarrhö	(n=115) 44,1 (39,38)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Globaler Gesundheitsstatus	(n=115) 67,5 (23,36)
Physische Funktion	(n=115) 84,2 (19,07)
Emotionale Funktion	(n=115) 77,1 (20,35)
Rollenfunktion	(n=115) 79,0 (27,04)
Kognitive Funktion	(n=115) 86,8 (18,93)
Soziale Funktion	(n=115) 79,1 (24,17)

Merkmal	Selpercatinib (N = 142)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; kg: Kilogramm; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NGS: Next-Generation-Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. a: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden. 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Etwas mehr als die 50% der Patienten des Efficacy Analysis Sets der Studie LIBRETTO-001 sind Männer, mehr als 80% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 55 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als 48% der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 und knapp 47% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2.

Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 104,3 Monaten. Bis auf drei Patienten litten alle Patienten an einer metastasierten Erkrankung bei Baseline. Alle Patienten wiesen eine RET-Mutation auf, am häufigsten war die Mutation M918T.

Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 15. Juni 2021) – Teilpopulation MTC A

Die Behandlungsdauer der Patienten in Monaten ist in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

	Selpercatinib **(N = 142)**
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	24,22 (9,22)
Median (min–max)	25,30 (0,20-44,35)
max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Die mittlere Behandlungsdauer lag bei gut 24 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter und Tumorhistologie dargestellt. Hierfür werden die Patientencharakteristika der Teilpopulation MTC A der Studie LIBRETTO-001 mit den Patientencharakteristika von Patienten mit RET-mutiertem MTC in Deutschland verglichen. Aufgrund der Tatsache, dass keine spezifischen Daten zu MTC-Patienten mit RET-Mutation in Deutschland vorliegen und der hohen Rate an RET-Mutationen bei MTC-Patienten (56% bis 75% [96-100], zur Berechnung siehe Modul 3B), wird ein solcher Vergleich dennoch durchgeführt. Zudem wurde für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext die geografische Lage der Studienzentren berücksichtigt.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Teilpopulation MTC A 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.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – 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 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
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. Die Endpunkte zum progressionsfreien Überleben sowie dem Tumoransprechen wurden durch ein unabhängiges Komitee bewertet und sind somit unverzerrt erhoben.

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 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Sicherheit**
LIBRETTO-001	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	●			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		●		
Tumoransprechen [a]		●		
Symptomatik [b]		●		
Diarrhö [c]		●		
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 [d], SOC und PT [e]				●

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

a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrate (gesamt), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt) und die Zeit bis zum Ansprechen.

b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der

Studie **Zielgröße** Endpunkt	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Sicherheit**
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: Ermittelt anhand des Bowel Diary; beinhaltet die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö. d: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt) Überempfindlichkeit, Hypertonie, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert [5] e: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-G dargestellt.				

4.3.2.3.3.1 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 4-48: 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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

Bei der 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 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus[a], n (%)	
Tot	8 (5,6)
Lebend	134 (94,4)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI][b,c]	NE [NE; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI][b,c]	
≥ 12 Monate	99,3 [94,9; 99,9]
≥ 24 Monate	95,0 [89,0; 97,7]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)[b]	26,25

KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;
N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable);
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).
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Bis zum Datenschnitt am 15. Juni 2021 waren 8 Patienten (5,6%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 99,3% [95%-KI: 94,9; 99,9], die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 95,0% [95%-KI: 89,0; 97,7].

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

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

NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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

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

4.3.2.3.3.2 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 4-51: 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 Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. • 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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

Bei der 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 4-53: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus[a,b], n (%)	
Progression	19 (13,4)
Tod (ohne vorherigen Progress)	5 (3,5)
Zensiert	118 (83,1)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress[c]	103 (72,5)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress[c]	5 (3,5)
Abbruch der Studie ohne Progress[c]	5 (3,5)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (0,7)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	4 (2,8)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI][d,e]	NE [NE; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI][d,e]	
≥ 12 Monate	91,0 [84,7; 94,8]
≥ 24 Monate	81,1 [72,4; 87,3]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)[d]	24,54

KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); RET: Rearranged During Transfection.
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).
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 19 Patienten (13,4%) einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 5 Patienten (3,5%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 118 Patienten (83,1%) zensiert; die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben (103 Patienten [72,5%]).

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht.

Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 91,0% [95%-KI: 84,7; 94,8], die 2-Jahres-Rate lag bei 81,1% [95%-KI: 72,4; 87,3].

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

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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

4.3.2.3.3.3 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 4-54: 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 Ansprechrate, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens, 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 Ansprechrate</u> Die objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Die objektive Ansprechrate 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>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:

Studie	Operationalisierung
	• Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. • 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>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 wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst. Das Tumoransprechen wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.
CR: Komplettes Ansprechen (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.	

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials 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 4-56: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Bestes Gesamtansprechen[a], n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	22 (15,5)
Partielles Ansprechen (PR)	93 (65,5)
Stabile Erkrankung (SD)	22 (15,5)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	19 (13,4)
Progressive Erkrankung (PD)	2 (1,4)
Nicht auswertbar	3 (2,1)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)[b], n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI][c]	134 (94,4) [89,2; 97,5]

CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged During Transfection; SD: stabile Erkrankung; SD*: stabile Erkrankung 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 kompletten 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 22 Patienten (15,5%) ein CR vor, bei 93 Patienten (65,5%) ein PR, bei 22 Patienten (15,5%) eine SD und bei 19 Patienten (13,4%) eine SD*. Bei 2 Patienten lag eine PD vor und bei 3 Patienten konnte das beste Gesamtansprechen nicht ausgewertet werden.

Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*) 94,4% [95%-KI: 89,2; 97,5].

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-57: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Objektive Ansprechrate (CR+PR)[a], n(%)	
Objektive Ansprechrate [95%-KI][b]	115 (81,0) [73,6; 87,1]

CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged During Transfection.
a: Die objektive Ansprechrate (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt.
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).
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Die objektive Ansprechrate (CR + PR) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 81,0% [95%-KI: 73,6; 87,1].

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen[a,b], n	115
Status des Ansprechens[c,d], n (%)	
Progression	13 (11,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (1,7)
Zensiert	100 (87,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress[e]	94 (81,7)
Abbruch der Studie ohne Progress[e]	3 (2,6)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	3 (2,6)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI][a,d,f,g]	NE [NE; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI][a,f,g]	
≥ 6 Monate	95,6 [89,6; 98,1]
≥ 12 Monate	91,9 [85,0; 95,7]
≥ 18 Monate	89,3 [81,3; 94,0]
≥ 24 Monate	83,7 [73,0; 90,4]

KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); RET: Rearranged During Transfection.

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 bestätigtem kompletten (CR) oder partiellen Ansprechen (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 Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogress oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Von den Respondern hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13 Patienten (11,3%) einen Krankheitsprogress. Bis zum selben Zeitpunkt traten unter den Patienten 2 Todesfälle (1,7%)

ohne vorherigen Progress auf. Die Dauer des Ansprechens wurde für 100 Patienten (87,0%) zensiert. Der Großteil dieser Patienten (81,7%) war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht.

In Abbildung 4-6 ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Abbildung 4-6: 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 – MTC A

NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen[a,b], n	115
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI][c,d,e]	3,45 [1,87; 3,58]
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie[c], n (%)	
< 2 Monate	51 (44,3)
≥ 2 und < 4 Monate	29 (25,2)
≥ 4 und < 6 Monate	16 (13,9)
≥ 6 und < 9 Monate	6 (5,2)
≥ 9 Monate	13 (11,3)

KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set).
a: Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen; RET: Rearranged During Transfection.
a: 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).
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Von den Respondern hatten mit 51 Patienten (44,3%) nach weniger als 2 Monaten ungefähr die Hälfte der Patienten ein Ansprechen, nach ≥ 2 bis < 4 Monaten hatten 29 weitere Patienten (25,2%) ein Ansprechen. Nach ≥ 4 bis < 6 Monaten hatten 16 Patienten (13,9%) ein Ansprechen und nach ≥ 6 und < 9 Monaten hatten 6 Patienten (5,2%) ein Ansprechen. Die verbleibenden 13 Patienten (11,3%) hatten nach mehr als 9 Monaten ein Ansprechen, die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,45 Monate [95%-KI: 1,87; 3,58].

In Abbildung 4-7 ist die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Ansprechen dargestellt.

Abbildung 4-7: 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 – MTC A

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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 4-60: 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 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 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 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. Eine 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. 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 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 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:

Studie	Operationalisierung
	• 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). 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 [55]: • 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, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30;	

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 115 Patienten von 142 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (N' = 115; N = 142) auf. Zu Baseline betrug die Compliance-Rate entsprechend 81,0%.

Patienten, welche über einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert verfügten, erzielten bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte eine Rücklaufquote von durchgängig mindestens 75%. Die Compliance-Rate und die Rücklaufquote sind in Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 zusammengefasst.

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

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
Gesamtrate[a] über alle Zeitpunkte	1069/1212 (88,2)
Compliance-Rate[b] pro geplante Visite	
Baseline	115/142 (81,0)
Zyklus 3, Tag 1	107/142 (75,4)
Zyklus 5, Tag 1	103/142 (72,5)
Zyklus 7, Tag 1	96/142 (67,6)
Zyklus 9, Tag 1	94/142 (66,2)
Zyklus 11, Tag 1	95/142 (66,9)
Zyklus 13, Tag 1	90/142 (63,4)
Zyklus 16, Tag 1	82/142 (57,7)
Zyklus 19, Tag 1	73/142 (51,4)
Zyklus 22, Tag 1	64/142 (45,1)
Zyklus 25, Tag 1	54/142 (38,0)
Zyklus 28, Tag 1	42/142 (29,6)
Zyklus 31, Tag 1	26/142 (18,3)
Zyklus 34, Tag 1	13/142 (9,2)
Zyklus 37, Tag 1	3/142 (2,1)
Visite zum Ende der Behandlung	12/142 (8,5)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird.
b: Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set).
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-63: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
Gesamtrate[a] über alle Zeitpunkte	1069/1212 (88,2)
Rücklaufquote[b] pro geplanter Visite	
Baseline	115/115 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	107/113 (94,7)
Zyklus 5, Tag 1	103/109 (94,5)
Zyklus 7, Tag 1	96/109 (88,1)
Zyklus 9, Tag 1	94/107 (87,9)
Zyklus 11, Tag 1	95/104 (91,3)
Zyklus 13, Tag 1	90/102 (88,2)
Zyklus 16, Tag 1	82/100 (82,0)
Zyklus 19, Tag 1	73/93 (78,5)
Zyklus 22, Tag 1	64/78 (82,1)
Zyklus 25, Tag 1	54/64 (84,4)
Zyklus 28, Tag 1	42/50 (84,0)
Zyklus 31, Tag 1	26/33 (78,8)
Zyklus 34, Tag 1	13/16 (81,3)
Zyklus 37, Tag 1	3/3 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	12/16 (75,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird.
b: Die 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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

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

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

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

- Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (MID von 10 Punkten).
- 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.

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 4-64: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Symptomatik in Anhang 4-I und Anhang 4-H

Analyse	**MTC A**
Zusammenfassende Statistik	Anhang 4-I1: Tabelle 4-138 bis Tabelle 4-145
Mediane Beobachtungsdauer	Anhang 4-H: Tabelle 4-137
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Anhang 4-I2: Tabelle 4-146 bis Tabelle 4-153
	Anhang 4-I4: Abbildung 4-60 bis Abbildung 4-75
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Abschnitt 4.3.2.3.3.4: Tabelle 4-65 bis Tabelle 4-72
	Anhang 4-I3:Abbildung 4-44 bis Abbildung 4-59
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	Anhang 4-I5: Tabelle 4-154 bis Tabelle 4-161
	Abschnitt 4.3.2.3.3.4: Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-22 (ungerade Zahlen)
Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse)	Anhang 4-I6: Tabelle 4-162 bis Tabelle 4-169
	Abschnitt 4.3.2.3.3.4: Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-23 (gerade Zahlen)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); 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 klinische relevante Symptomlast (Angaben als Mittelwert [STD], Anhang 4-I), [3]: Diarrhö (44,1 [39,38]), Schmerzen (25,7 [30,13]) sowie Dyspnoe (17,7 [26,24]) gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [3].

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

Für die Symptomskala Fatigue berichten 37 Patienten (32,2%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 19 Patienten (16,5%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen, außer beim Zyklus 37 und zur Visite zum Ende der Behandlung, über zwei Drittel 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, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Fatigue.

Tabelle 4-65: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (32,2)
Zensierte Patienten, n (%)	78 (67,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [25,26; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (16,5)
Zensierte Patienten, n (%)	96 (83,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-8: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-9: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; Z: Zyklus.

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

Für die Symptomskala Schmerzen berichten 32 Patienten (27,8%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 6 Patienten (5,2%), 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 37, in welchem je 1 Patient von insgesamt 3 Patienten eine Verbesserung, einen stabilen Status bzw. eine Verschlechterung hatte. Bei der Visite zum Ende der Behandlung verhält es sich genauso wie beim Zyklus 37, nur das hier jeweils 4 Patienten von insgesamt 12 Patienten eine Verbesserung, einen stabilen Status bzw. eine Verschlechterung hatten. 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 der Visite zum Ende der Behandlung zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Schmerzen.

Tabelle 4-66 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (27,8)
Zensierte Patienten, n (%)	83 (72,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (5,2)
Zensierte Patienten, n (%)	109 (94,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-10: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-11: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

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

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichten 17 Patienten (14,8%) eine klinisch relevante Verbesserung, dem gegenüber stehen nur 4 Patienten (3,5%), die eine klinische relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen eine große Mehrheit der Patienten (über 80%) 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, außer zu Zyklus 28, eine leichte Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen.

Tabelle 4-67: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (14,8)
Zensierte Patienten, n (%)	98 (85,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (3,5)
Zensierte Patienten, n (%)	111 (96,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-12: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-13: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; 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 (14,8%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung. Eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten 14 Patienten (12,2%).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen, außer Zyklus 34 und zur Visite zum Ende der Behandlung, meist mehr als 80% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich einschließlich Zyklus 31 keine Veränderung des Scores und somit weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung. Ab Zyklus 34 zeigte sich eine Erhöhung des Scores und damit eine Verschlechterung der Dyspnoe.

Tabelle 4-68: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (14,8)
Zensierte Patienten, n (%)	98 (85,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (12,2)
Zensierte Patienten, n (%)	101 (87,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-14: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-15: 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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); LS: Kleinste Quadrate (Least Squares); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30

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

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichten 24 Patienten (20,9%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 9 Patienten (7,8%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen der Großteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. In den meisten Fälle betrug der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung weniger als 20%. Das prozentuale Verhältnis der Patienten war deutlich zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis auf die Visite zum Ende der Behandlung eine Reduktion im Score und damit eine Verbesserung der Schlaflosigkeit.

Tabelle 4-69: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (20,9)
Zensierte Patienten, n (%)	91 (79,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (7,8)
Zensierte Patienten, n (%)	106 (92,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-16: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-17: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; Z: Zyklus.

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

Für die Symptomskala Appetitverlust berichten 22 Patienten (19,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 8 Patienten (7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, 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 der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung des Appetitverlustes.

Tabelle 4-70: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (19,1)
Zensierte Patienten, n (%)	93 (80,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (7,0)
Zensierte Patienten, n (%)	107 (93,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-18: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-19: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.4.7 Symptomskala Verstopfung – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Verstopfung berichten 9 Patienten (7,8%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 16 Patienten (13,9%) 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.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis einschließlich Zyklus 31 ein Anstieg und damit eine Verschlechterung von Verstopfungen, ab Zyklus 34 zeigte sich eine Reduktion und damit eine Verbesserung von Verstopfungen mit Ausnahme der Visite zum Ende der Behandlung.

Tabelle 4-71: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (7,8)
Zensierte Patienten, n (%)	106 (92,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (13,9)
Zensierte Patienten, n (%)	99 (86,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-20: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-21: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.4.8 Symptomskala Diarrhö – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Symptomskala Diarrhö berichten 57 Patienten (49,6%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 7 Patienten (6,1%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen, außer Zyklus 34, 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. Es berichten ebenfalls mehr Patienten zu allen Zyklen, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, über eine klinisch relevante Verbesserung als über einen stabilen Status.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt, außer Zyklus 37, eine deutliche Reduktion des Scores und damit eine erhebliche Verbesserung der Diarrhö.

Tabelle 4-72: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	57 (49,6)
Zensierte Patienten, n (%)	58 (50,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	16,66 [7,36; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (6,1)
Zensierte Patienten, n (%)	108 (93,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-22: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-23: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; 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 Morbidität: Diarrhö – 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 4-73: Operationalisierung der Diarrhö – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	Das Auftreten von Diarrhö wurde mittels des Bowel Diary erhoben. Die Erhebungszeitpunkte waren an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 des Zyklus 1, an Tag 1 jedes folgenden Zyklus und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d.h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt hatten, füllten den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus. Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen wurde nur die Frage 1 des Bowel Diary herangezogen, welche die Anzahl der Patienten mit Durchfällen sowie die Schwere der Durchfälle berücksichtigt. Die Kategorien der Symptomschwere sind hierbei vorgegeben als „keine Diarrhö“, „leichte Diarrhö“, „mittelschwere Diarrhö“ und „schwere Diarrhö“. Die Diarrhö wurde anhand der folgenden Variablen bewertet: • Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö (definiert als jede schrittweise Verbesserung (z.B. leichte zu keine Diarrhö, mittelschwere zu leichte oder keine Diarrhö, schwere zu mittelschwere, leichte oder keine Diarrhö)) (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Dauer der Verbesserung der Diarrhö (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö (definiert als jede schrittweise Verschlechterung (z.B. keine zu leichte, mittelschwere oder schwere Diarrhö, leichte zu mittelschwere oder schwere Diarrhö, mittelschwere zu schwere Diarrhö)) (mittels Kaplan-Meier-Analyse) Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung der Diarrhö wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Daten Cut-off kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgend genannten Ereignisse früher eintrat: a) Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, b) Datum der letzten Bewertung nach Baseline, c) Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. Die Rücklaufquoten des Bowel Diary wurden berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben den Rücklaufquoten bezogen auf die Studienvisite wird die Gesamtrate dargestellt. Die Diarrhö wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Bowel Diary aufwiesen (dies beinhaltete Patienten mit und ohne Diarrhö bei Baseline).
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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Diarrhö 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	hoch

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

Es wiesen 68 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für das Bowel Diary auf. Hinsichtlich der Rücklaufquoten lag die Gesamtrate über alle Messzeitpunkte bei 85,9%. Bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte betrugen die Rücklaufquoten bis Zyklus 37 mit zwei Ausnahmen durchgängig mindestens 70%. Lediglich für die Visite an Tag 22 des Zyklus 1 lag der Wert bei 63,2% und für die Visite an Tag 1 des Zyklus 32 bei 66,7%.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-75 zusammengefasst die Compliance Rate ist in Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-75: Rücklaufquote für das Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 68) (N = 142)**
Gesamtrate[a] über alle Zeitpunkte	1563/1820 (85,9)
Rücklaufquote[b] pro geplanter Visite	
Baseline	68/68 (100,0)
Zyklus 1, Tag 8	63/68 (92,6)
Zyklus 1, Tag 15	63/68 (92,6)
Zyklus 1, Tag 22	43/68 (63,2)
Zyklus 2, Tag 1	62/67 (92,5)
Zyklus 3, Tag 1	62/66 (93,9)
Zyklus 4, Tag 1	61/65 (93,8)
Zyklus 5, Tag 1	62/64 (96,9)
Zyklus 6, Tag 1	57/64 (89,1)
Zyklus 7, Tag 1	57/64 (89,1)
Zyklus 8, Tag 1	54/63 (85,7)
Zyklus 9, Tag 1	57/63 (90,5)
Zyklus 10, Tag 1	56/61 (91,8)
Zyklus 11, Tag 1	55/61 (90,2)
Zyklus 12, Tag 1	48/59 (81,4)
Zyklus 13, Tag 1	54/59 (91,5)
Zyklus 14, Tag 1	50/59 (84,7)
Zyklus 15, Tag 1	42/58 (72,4)
Zyklus 16, Tag 1	52/58 (89,7)
Zyklus 17, Tag 1	46/55 (83,6)
Zyklus 18, Tag 1	45/54 (83,3)
Zyklus 19, Tag 1	45/52 (86,5)
Zyklus 20, Tag 1	35/48 (72,9)
Zyklus 21, Tag 1	33/46 (71,7)
Zyklus 22, Tag 1	36/42 (85,7)
Zyklus 23, Tag 1	34/40 (85,0)
Zyklus 24, Tag 1	35/39 (89,7)
Zyklus 25, Tag 1	32/38 (84,2)
Zyklus 26, Tag 1	27/34 (79,4)
Zyklus 27, Tag 1	21/29 (72,4)
Zyklus 28, Tag 1	24/28 (85,7)
Zyklus 29, Tag 1	18/25 (72,0)
Zyklus 30, Tag 1	17/22 (77,3)
Zyklus 31, Tag 1	14/17 (82,4)

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 68) (N = 142)**
Zyklus 32, Tag 1	8/12 (66,7)
Zyklus 33, Tag 1	8/10 (80,0)
Zyklus 34, Tag 1	6/7 (85,7)
Zyklus 35, Tag 1	4/5 (80,0)
Zyklus 36, Tag 1	3/3 (100,0)
Zyklus 37, Tag 1	1/1 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	5/10 (50,0)

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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 das Bowel Diary; RET: Rearranged During Transfection.

a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die das Bowel Diary bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird. b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die das Bowel Diary bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-76: Compliance Rate für das Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 68) (N = 142)**
Gesamtrate[a] über alle Zeitpunkte	1563/1820 (85,9)
Compliance-Rate[b] pro geplante Visite	
Baseline	68/142 (47,9)
Zyklus 1, Tag 8	63/142 (44,4)
Zyklus 1, Tag 15	63/142 (44,4)
Zyklus 1, Tag 22	43/142 (30,3)
Zyklus 2, Tag 1	62/142 (43,7)
Zyklus 3, Tag 1	62/142 (43,7)
Zyklus 4, Tag 1	61/142 (43,0)
Zyklus 5, Tag 1	62/142 (43,7)
Zyklus 6, Tag 1	57/142 (40,1)
Zyklus 7, Tag 1	57/142 (40,1)
Zyklus 8, Tag 1	54/142 (38,0)
Zyklus 9, Tag 1	57/142 (40,1)
Zyklus 10, Tag 1	56/142 (39,4)
Zyklus 11, Tag 1	55/142 (38,7)
Zyklus 12, Tag 1	48/142 (33,8)
Zyklus 13, Tag 1	54/142 (38,0)

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 68) (N = 142)**
Zyklus 14, Tag 1	50/142 (35,2)
Zyklus 15, Tag 1	42/142 (29,6)
Zyklus 16, Tag 1	52/142 (36,6)
Zyklus 17, Tag 1	46/142 (32,4)
Zyklus 18, Tag 1	45/142 (31,7)
Zyklus 19, Tag 1	45/142 (31,7)
Zyklus 20, Tag 1	35/142 (24,6)
Zyklus 21, Tag 1	33/142 (23,2)
Zyklus 22, Tag 1	36/142 (25,4)
Zyklus 23, Tag 1	34/142 (23,9)
Zyklus 24, Tag 1	35/142 (24,6)
Zyklus 25, Tag 1	32/142 (22,5)
Zyklus 26, Tag 1	27/142 (19,0)
Zyklus 27, Tag 1	21/142 (14,8)
Zyklus 28, Tag 1	24/142 (16,9)
Zyklus 29, Tag 1	18/142 (12,7)
Zyklus 30, Tag 1	17/142 (12,0)
Zyklus 31, Tag 1	14/142 (9,9)
Zyklus 32, Tag 1	8/142 (5,6)
Zyklus 33, Tag 1	8/142 (5,6)
Zyklus 34, Tag 1	6/142 (4,2)
Zyklus 35, Tag 1	4/142 (2,8)
Zyklus 36, Tag 1	3/142 (2,1)
Zyklus 37, Tag 1	1/142 (0,7)
Visite zum Ende der Behandlung	5/142 (3,5)

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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 das Bowel Diary; RET: Rearranged During Transfection.

a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die das Bowel Diary bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird. b: Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die das Bowel Diary bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set). MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung der Diarrhö und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö gemessen anhand des Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 68) (N = 142)**
Bowel Diary	
Anzahl der Patienten mit Diarrhö bei Baseline	N = 60
Verbesserung der Diarrhö	
Patienten mit Ereignis, n (%)[a]	55 (91,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (8,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][b,c]	0,26 [0,26; 0,36]
Mediane Dauer der Verbesserung (Monate) [95%-KI][b,c]	25,63 [9,23; NE]
Anzahl der Patienten ohne schwere Diarrhö bei Baseline	N = 44
Verschlechterung der Diarrhö	
Patienten mit Ereignis, n (%)[d]	17 (38,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (61,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][b,c]	NE [7,39; NE]

KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable);
RET: Rearranged During Transfection.
a: Der prozentuale Anteil basiert auf der Anzahl an Patienten mit Diarrhö zur Baseline.
b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.
c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet.
d: Der prozentuale Anteil basiert auf der Anzahl aller Patienten der Teilpopulation.
Verbesserung der Diarrhö ist definiert als jede schrittweise Verbesserung (z.B. leichte zu keine Diarrhö, mittelschwere zu leichte oder keine Diarrhö, schwere zu mittelschwere, leichte oder keine Diarrhö) gegenüber Baseline. Die Zeit bis zur ersten Verbesserung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung der Diarrhö. Die Dauer der Verbesserung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen dem ersten Auftreten einer Verbesserung und jeglicher schrittweisen Verschlechterung der Diarrhö.
Verschlechterung der Diarrhö ist definiert als jede schrittweise Verschlechterung (z.B. keine zu leichte, mittelschwere oder schwere Diarrhö, leichte zu mittelschwere oder schwere Diarrhö, mittelschwere zu schwere Diarrhö) gegenüber Baseline. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verschlechterung der Diarrhö.
Bei Vorliegen von Messungen ohne Klassifizierung in leicht, mittelschwer oder schwer werden die Patienten am Tage des ersten unklaren Status zensiert.
Der Endpunkt 'Verschlechterung der Diarrhö' wird nicht für Patienten berechnet, die bei Baseline schon eine schwere oder nicht klassifizierte Diarrhö hatten.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Bei 55 Patienten (91,7%) verbesserte sich die Diarrhö, während 17 Patienten (38,6%) eine Verschlechterung der Diarrhö erlebten. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei 0,26 Monaten [95%-KI: 0,26; 0,36] und die mediane Dauer der Verbesserung betrug 25,63 Monate [95%-KI: 0,26; 0,36]. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde nicht erreicht [95%-KI: 7,39; NE].

Die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö ist in Abbildung 4-24, Abbildung 4-25 und bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö in Abbildung 4-26 dargestellt.

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.

Verbesserung der Diarrhö ist definiert als jede schrittweise Verbesserung (z.B. leichte zu keine Diarrhö, mittelschwere zu leichte oder keine Diarrhö, schwere zu mittelschwere, leichte oder keine Diarrhö) gegenüber Baseline. Die Zeit bis zur ersten Verbesserung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung der Diarrhö.

Bei Vorliegen von Messungen ohne Klassifizierung in leicht, mittelschwer oder schwer werden die Patienten am Tage des ersten unklaren Status zensiert.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Für die Zeit bis zur Verbesserung werden nur Patienten mit Diarrhö bei Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert betrachtet.

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer der Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.

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

Bei Vorliegen von Messungen ohne Klassifizierung in leicht, mittelschwer oder schwer werden die Patienten am Tage des ersten unklaren Status zensiert.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Für die Dauer der Verbesserung werden nur Patienten mit Verbesserung der Diarrhö als Ereignis betrachtet.

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); RET: Rearranged During Transfection.

Verschlechterung der Diarrhö ist definiert als jede schrittweise Verschlechterung (z.B. keine zu leichte, mittelschwere oder schwere Diarrhö, leichte zu mittelschwere oder schwere Diarrhö, mittelschwere zu schwere Diarrhö) gegenüber Baseline. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verschlechterung der Diarrhö.

Bei Vorliegen von Messungen ohne Klassifizierung in leicht, mittelschwer oder schwer werden die Patienten am Tage des ersten unklaren Status zensiert.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung werden nur Patienten ohne schwere (oder nicht klassifizierte) Diarrhö bei Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert betrachtet.

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

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 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 4-78: 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 für Patienten ab 18 Jahren 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 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 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 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. Eine 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. Eine 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. 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. 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.

Studie	Operationalisierung
	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). 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 [55]: • 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 Funktion und der globale Gesundheitsstatus wurden für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.	

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 4-79: 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 4-62 und Tabelle 4-63) 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-J dargestellt.

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:

Tabelle 4-80: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Symptomatik in Anhang 4-J und Anhang 4-H

Analyse	**MTC A**
Zusammenfassende Statistik	Anhang 4-J1: Tabelle 4-170 bis Tabelle 4-175
Mediane Beobachtungsdauer	Anhang 4-H: Tabelle 4-137
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Anhang 4-J2: Tabelle 4-176 bis Tabelle 4-181
	Anhang 4-J4: Abbildung 4-88 bis Abbildung 4-99
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Abschnitt 4.3.2.3.3.6: Tabelle 4-81 bis Tabelle 4-86
	Anhang 4-J3: Abbildung 4-76 bis Abbildung 4-87
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	Anhang 4-J5: Tabelle 4-182 bis Tabelle 4-187
	Abschnitt 4.3.2.3.3.6: Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-37 (gerade Zahlen)
Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse)	Anhang 4-J6: Tabelle 4-188 bis Tabelle 4-193
	Anschnitt 4.3.2.3.3.6: Abbildung 4-28 bis Abbildung 4-38 (ungerade Zahlen)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.	

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Baseline

Zu Baseline zeigte sich für keine der Funktionen des EORTC QLQ-C30 eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [3] (siehe Anhang 4-J6).

4.3.2.3.3.6.1 Skala Globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala des globalen Gesundheitsstatus berichten 28 Patienten (24,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber nur 11 Patienten (9,6%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, mehr als zwei Drittel der Patienten eine Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung betrug meist etwa ein Drittel 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 31 (26 Patienten), Zyklus 37 (3 Patient) sowie zur Visite zum Ende der Behandlung (12 Patienten) ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus.

Tabelle 4-81: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (24,3)
Zensierte Patienten, n (%)	87 (75,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (9,6)
Zensierte Patienten, n (%)	104 (90,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-27: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-28: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.6.2 Skala Physische Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der physischen Funktion berichten 14 Patienten (12,2%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 17 Patienten (14,8%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen meist 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, außer Zyklus 25, 37 und zur Visite zum Ende der Behandlung, weder ein Anstieg noch ein Abfall des Scores.

Tabelle 4-82: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (12,2)
Zensierte Patienten, n (%)	101 (87,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (14,8)
Zensierte Patienten, n (%)	98 (85,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-29: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference);MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-30: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.6.3 Skala Emotionale Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der emotionalen Funktion berichten 23 Patienten (20,0%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber 8 Patienten (7,0%), die eine klinisch relevante Verschlechterung berichten.

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mindestens vier Fünftel 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 für alle Zyklen ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung der emotionalen Funktion.

Tabelle 4-83: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (20,0)
Zensierte Patienten, n (%)	92 (80,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (7,0)
Zensierte Patienten, n (%)	107 (93,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-31: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-32: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.6.4 Skala Rollenfunktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der Rollenfunktion berichten 22 Patienten (19,1%) über eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 13 Patienten (11,3%) über eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung.

Im Zeitverlauf war der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder einem stabilen Status gegenüber Baseline nahezu unverändert. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung war ebenfalls größtenteils stabil und lag, bis auf wenige Ausnahmen in Zyklus 5, Zyklus 28 und zur Visite zum Ende der Behandlung, unter einem Viertel der Patienten.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu den meisten Zeitpunkten, mit Ausnahme von Zyklus 42 und der Visite zum Ende der Behandlung, ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung der Rollenfunktion.

Tabelle 4-84: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (19,1)
Zensierte Patienten, n (%)	93 (80,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)	102 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-33: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-34: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.6.5 Skala Kognitive Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der kognitiven Funktion berichten 13 Patienten (11,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 23 Patienten (20,0%) 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 mit Ausnahme der Visite zum Ende der Behandlung.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu allen Zeitpunkten ein Abfall des Scores und somit eine Verschlechterung der kognitiven Funktion. Zu Zyklus 37 und zur Visite zum Ende der Behandlung zeigte sich mit einer mittleren Veränderung um mehr als 10 Punkte eine klinisch relevante Verschlechterung der kognitiven Funktion.

Tabelle 4-85: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (11,3)
Zensierte Patienten, n (%)	102 (88,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (20,0)
Zensierte Patienten, n (%)	92 (80,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection;
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-35: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-36: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Z: Zyklus.

4.3.2.3.3.6.6 Skala Soziale Funktion – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Für die Skala der sozialen Funktion berichten 33 Patienten (28,7%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 10 Patienten (8,7%), 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 berichtete lediglich 1 von 27 Patienten über eine Verschlechterung.

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis zu den meisten Zeitpunkten, außer zu Zyklus 42 und zur Visite zum Ende der Behandlung, ein Anstieg des Scores und damit eine Verbesserung der sozialen Funktion.

Tabelle 4-86: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (28,7)
Zensierte Patienten, n (%)	82 (71,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (8,7)
Zensierte Patienten, n (%)	105 (91,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-37: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; 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.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Abbildung 4-38: 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 – MTC A

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; Z: Zyklus.

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

4.3.2.3.3.7 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 4-87: 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 sowie Grad 3, 4 und 5]). • UE unabhängig vom Schweregrad nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz ≥ 1% auftraten. • UE unabhängig vom Schweregrad nach MedDRA SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10% • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT • SUE mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT. • Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach MedDRA SOC und PT. • AESI (Erkrankung der Leber [AST bzw. ALT erhöht], Erkrankung der Leber [arzneimittelbedingt], 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 4-88: 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 4-89: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Jegliche unerwünschten Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschten Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	142 (100)
CTCAE-Grad < 3	45 (31,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	97 (68,3)
CTCAE-Grad 3	84 (59,2)
CTCAE-Grad 4	9 (6,3)
CTCAE-Grad 5	4 (2,8)
Therapiebezogene[a] unerwünschte Ereignisse	139 (97,9)
Therapiebezogene[a] unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	60 (42,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	51 (35,9)
Therapiebezogene[a] schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	16 (11,3)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	8 (5,6)
Therapiebezogener[a] Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	6 (4,2)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); RET: Rearranged During Transfection.

a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.

MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Patienten ein UE jeglichen Schweregrades. Bei 97 Patienten (68,3%) traten schwere UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (84 betroffene Patienten, 59,2%). Von UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 4 waren 9 Patienten (6,3%) und von einem UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 5 waren 4 Patienten (2,8%) betroffen.

Ein SUE erlitten 51 Patienten (35,9%), bei lediglich 16 dieser Patienten (11,3%) wurde ein potenzieller Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen.

Insgesamt brachen 8 Patienten (5,6%) die Behandlung aufgrund eines UE ab, bei 6 dieser Patienten (4,2%) wurde ein kausaler Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen.

Die mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse betrug 25,30 Monate (siehe Tabelle 4-194 in Anhang 4-K).

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-90: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Sicherheit in Anhang 4-K

Analyse	**MTC A**
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-194 (Anhang 4-K)
UE nach SOC und PT nach MedDRA, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-195 (Anhang 4-K)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz ≥ 1% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz ≥ 1%	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	134 (94,4)
PT Mundtrockenheit	79 (55,6)
PT Diarrhö	62 (43,7)
PT Verstopfung	61 (43,0)
PT Übelkeit	48 (33,8)
PT Abdominalschmerz	39 (27,5)
PT Erbrechen	32 (22,5)
PT Bauch aufgetrieben	30 (21,1)
PT Aszites	18 (12,7)
PT Dyspepsie	18 (12,7)
PT Gastro-ösophageale Refluxerkrankung	15 (10,6)
PT Stomatitis	13 (9,2)
PT Schmerzen Oberbauch	12 (8,5)
PT Flatulenz	12 (8,5)
PT Dysphagie	10 (7,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	112 (78,9)
PT Hypokalzämie	42 (29,6)
PT Appetit vermindert	24 (16,9)
PT Hypomagnesiämie	20 (14,1)
PT Hyperkalämie	19 (13,4)
PT Hyponatriämie	18 (12,7)
PT Hyperphosphatämie	16 (11,3)

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
PT Hyperkalzämie	13 (9,2)
PT Hyperglykämie	12 (8,5)
PT Hypoalbuminämie	12 (8,5)
PT Hypokalämie	12 (8,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110 (77,5)
PT Fatigue	65 (45,8)
PT Ödem peripher	46 (32,4)
PT Gesichtsödem	14 (9,9)
PT Asthenie	13 (9,2)
PT Fieber	13 (9,2)
SOC Untersuchungen	109 (76,8)
PT Aspartataminotransferase erhöht	58 (40,8)
PT Alaninaminotransferase erhöht	53 (37,3)
PT Kreatinin im Blut erhoeht	53 (37,3)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	30 (21,1)
PT Bilirubin im Blut erhöht	24 (16,9)
PT Gewicht erhöht	22 (15,5)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	21 (14,8)
PT Gewicht erniedrigt	14 (9,9)
PT Cholesterin im Blut erhöht	12 (8,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	96 (67,6)
PT Kopfschmerzen	54 (38,0)
PT Schwindelgefühl	25 (17,6)
PT Paraesthesie	22 (15,5)
PT Dysgeusie	12 (8,5)
PT Periphere sensorische Neuropathie	10 (7,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (65,5)
PT Infektion der oberen Atemwege	26 (18,3)
PT Harnwegsinfektion	18 (12,7)
PT Sinusitis	11 (7,7)
PT Pneumonie	10 (7,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	93 (65,5)
PT Ausschlag	33 (23,2)
PT Trockene Haut	27 (19,0)
PT Alopezie	19 (13,4)
PT Pruritus	13 (9,2)
PT Ausschlag makulo-papulös	10 (7,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (64,8)
PT Arthralgie	42 (29,6)
PT Rückenschmerzen	30 (21,1)

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
PT Schmerz in einer Extremität	23 (16,2)
PT Myalgie	16 (11,3)
PT Nackenschmerzen	13 (9,2)
PT Muskelspasmen	11 (7,7)
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (7,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83 (58,5)
PT Husten	33 (23,2)
PT Dyspnoe	22 (15,5)
PT Dysphonie	17 (12,0)
PT Epistaxis	11 (7,7)
PT Nasenverstopfung	11 (7,7)
SOC Gefäßerkrankungen	74 (52,1)
PT Hypertonie	66 (46,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51 (35,9)
PT Lymphopenie	26 (18,3)
PT Leukopenie	17 (12,0)
PT Neutropenie	15 (10,6)
PT Thrombozytopenie	15 (10,6)
PT Anämie	13 (9,2)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	49 (34,5)
PT Schlaflosigkeit	21 (14,8)
PT Depression	13 (9,2)
PT Angst	10 (7,0)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	47 (33,1)
PT Hämaturie	10 (7,0)
PT Proteinurie	10 (7,0)
SOC Augenerkrankungen	42 (29,6)
PT Periorbitalödem	13 (9,2)
PT Trockenes Auge	11 (7,7)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	41 (28,9)
PT Erektile Dysfunktion	24 (16,9)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35 (24,6)
SOC Herzerkrankungen	31 (21,8)
SOC Endokrine Erkrankungen	25 (17,6)
PT Hypothyreose	21 (14,8)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (14,8)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (10,6)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	14 (9,9)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	10 (7,0)

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an UE waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (94,4%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (78,9%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (77,5%) sowie Untersuchungen (76,8%). Es folgten: Erkrankungen des Nervensystems (67,6%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (65,5%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (65,5%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (64,8%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (58,5%), Gefäßerkrankungen (52,1%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (35,9%), Psychiatrische Erkrankungen (34,5%) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (33,1%) sowie einige weitere SOC mit einer Inzidenz < 30%, dargestellt in Tabelle 4-91.

Die UE nach PT nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen waren: Mundtrockenheit (55,6%), Hypertonie (46,5%) sowie Fatigue (45,8%). Es folgten Diarrhö (43,7%), Verstopfung (43,0%), Aspartat-Aminotransferase erhöht (40,8%), Kopfschmerzen (38,0%), Kreatin im Blut erhöht (37,3%), Alanin-Aminotransferase erhöht (37,3%), Übelkeit (33,8%), Ödem peripher (32,4%) sowie weitere PT mit einer Inzidenz < 30%, dargestellt in Tabelle 4-91.

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

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

Die Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, befinden sich im Anhang 4-K.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% nach SOC und PT, n (%)	
SOC Gefäßerkrankungen	35 (24,6)
PT Hypertonie	35 (24,6)
SOC Untersuchungen	33 (23,2)
PT Alaninaminotransferase erhöht	17 (12,0)
PT Aspartataminotransferase erhöht	12 (8,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (20,4)
PT Hyponatriämie	11 (7,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (17,6)
PT Diarrhö	8 (5,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (11,3)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (8,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (6,3)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse; 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren Gefäßerkrankungen (24,6%), Untersuchungen (23,2%) sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (20,4%). Es folgten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (17,6%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,3%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,5%) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (6,3%).

Die häufigsten schweren UE als PT nach MedDRA waren Hypertonie (24,6%), Alanin-Aminotransferase erhöht (12,0%) sowie Aspartat-Aminotransferase erhöht (8,5%). Es folgten Hyponatriämie (7,7%) und Diarrhö (5,6%).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (12,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (11,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (6,3)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse; 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Bei den SUE traten drei SOC nach MedDRA auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (12,0%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,3%) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (6,3%). Es trat kein PT nach MedDRA mit einer Inzidenz ≥ 5% auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

Tabelle 4-94: 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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
SOC Herzerkrankungen	1 (0,7)
PT Herzinsuffizienz	1 (0,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)
PT Aszites	1 (0,7)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,7)
PT Fatigue	1 (0,7)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,7)
PT Akute Hepatitis	1 (0,7)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,7)
PT Überempfindlichkeit	1 (0,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)
PT Gangrän	1 (0,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,7)
PT Tumorlysesyndrom	1 (0,7)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,7)
PT Chronische Nierenerkrankung	1 (0,7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse; 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Es trat kein unerwünschtes Ereignisse nach SOC und PT auf, welches bei mehr als einem Patienten zu einem Behandlungsabbruch geführt hat. Zu einem Behandlungsabbruch bei je einem Patienten (0,7%) führten UE in den SOC: Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Behandlungsabbrüche traten aufgrund folgender UE (PT nach MedDRA) auf: Herzinsuffizienz, Aszites, Fatigue, Akute Hepatitis, Überempfindlichkeit, Gangrän, Tumorlysesyndrom und Chronische Nierenerkrankung.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber AST bzw. ALT erhöht[a]	
Jeglicher Schweregrad	65 (45,8)
CTCAE-Grad < 3	46 (32,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	19 (13,4)
Schwerwiegend	1 (0,7)
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber arzneimittelbedingt[b]	
Jeglicher Schweregrad	96 (67,6)
CTCAE-Grad < 3	73 (51,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	23 (16,2)
Schwerwiegend	4 (2,8)
Behandlungsabbruch	2 (1,4)
Überempfindlichkeit[c]	
Jeglicher Schweregrad	6 (4,2)
CTCAE-Grad < 3	5 (3,5)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (0,7)
Schwerwiegend	1 (0,7)
Behandlungsabbruch	1 (0,7)
Hypertonie[d]	
Jeglicher Schweregrad	69 (48,6)
CTCAE-Grad < 3	33 (23,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	36 (25,4)
Schwerwiegend	1 (0,7)
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	
Jeglicher Schweregrad	32 (22,5)
CTCAE-Grad < 3	27 (19,0)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (3,5)
Schwerwiegend	1 (0,7)
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib (N = 142)
AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); RET: Rearranged During Transfection; SMQs: Standardised MedDRA Queries . 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 Aspartataminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase anomal, jeweils nach PT; das AESI Erkrankung der Leber - ALT erhöht - ist ein konsolidierter Term bestehend aus Alaninaminotransferase erhöht und Alaninaminotransferase anomal, jeweils nach PT. b. Das AESI Erkrankung der Leber - arzneimittelbedingt - 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Das AESI Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht) trat bei 65 Patienten (45,8%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad< 3; 46 Patienten [32,4%]). Bei 19 Patienten (13,4%) war die AST bzw. ALT Erhöhung schwer gemäß CTCAE (CTCAE-Grad ≥ 3). Bei einem Patienten (0,7%) wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und kein Patient (0%) brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab.

Eine Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt) trat bei zwei Drittel der Patienten (96 Patienten [67,6%]) auf. Bei der Mehrzahl der Patienten (73 Patienten [51,4%]) war eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber mild oder moderat ausgeprägt, bei 23 Patienten (16,2%) war diese schwer ausgeprägt. Vier Patienten (2,8%) zeigten eine schwerwiegende arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber, und 2 Patienten (1,4%) brachen die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeit ab.

Eine Überempfindlichkeit trat selten auf. Insgesamt waren 6 Patienten (4,2%) von einem Ereignis jeglichen Schweregrades betroffen. Eine milde oder moderate Überempfindlichkeit (CTCAE-Grad < 3) betraf 5 Patienten (3,5%), eine schwere (CTCTA-Grad ≥ 3) Überempfindlichkeit hatte ein Patient (0,7%). Eine schwerwiegende Überempfindlichkeit, oder ein Behandlungsabbruch aufgrund von Überempfindlichkeit trat bei je einem Patienten (0,7%) auf.

Von einer Hypertonie waren 69 Patienten (48,6%) betroffen. Dabei trat bei ungefähr gleich vielen Patienten eine Hypertonie gemäß CTCAE-Grad (< 3) mild oder moderat (33 Patienten [23,2%]) bzw. schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) (36 Patienten [25,4%]) auf. Eine schwerwiegende Hypertonie trat bei einem Patienten (0,7%) auf, es brach kein Patient die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab.

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei 32 Patienten (22,5%) beobachtet. Die Mehrzahl hiervon hatte eine milde oder moderate Ausprägung (27 Patienten [19,0%]), nur 5 Patienten (3,5%) hatte eine schwere Ausprägung. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls ab, ein Patient (0,7%) hatte 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.

4.3.2.3.3.8 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 4-96: 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	[5]	[9-11]	[12-14]

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (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

RET: Rearranged During Transfection.

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 4-13 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 4-97 hat den Stand 15. August 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-121	A7
LIBRETTO-201	A7
LIBRETTO-321[a]	A1
a: Die Studie LIBRETTO-321 wird ausschließlich in China durchgeführt, im Primary Analysis Set sind lediglich 17 Erstlinien-Patienten eingeschlossen. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird die Studie im Weiteren nicht berücksichtigt.	

4.3.2.4.1.2 Studien aus der Suche in bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach **Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien** ergab insgesamt 2252 Treffer. Davon konnten 444 Treffer als Duplikate identifiziert werden. Die verbleibenden 1808 Treffer wurden in einer Vorselektion auf Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel / Abstract), hierbei wurden weitere 1748 Treffer ausgeschlossen. Bei der anschließenden Bewertung der Relevanz der verbleibenden Volltexte (Ausschluss nach Volltextanalyse) konnten 13 relevante Publikationen identifiziert werden.

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach **Studien mit Selpercatinib** ist in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben.

Abbildung 4-39: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

In der folgenden Tabelle 4-99 finden sich alle zur ZVT eingeschlossenen Publikationen mit der Angabe, auf welche klinische Studie sich der Bericht bezieht.

Tabelle 4-99: Übersicht eingeschlossener Publikationen für die ZVT

Publikation	Zugehörige Studie(n)
Capdevila, J., Klochikhin, A., Leboulleux, S., Isaev, P., Badiu, C., Robinson, B., Hughes, B. G. M., Keam, B., Parnis, F., Elisei, R. & *et al*. 2022. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*, 32**,** 515-24. [101]	**EXAMINER** NCT01896479 [102; 103] 2013-003402-40 [104]

Elisei, R., Schlumberger, M. J., Müller, S. P., Schöffski, P., Brose, M. S., Shah, M. H., Licitra, L., Jarzab, B., Medvedev, V., Kreissl, M. C. & *et al.* 2013. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology,* 31**,** 3639-46. [18]	**EXAM** NCT00704730 [15; 16] Per-113-09 [17]
Fox, E., Widemann, B. C., Chuk, M. K., Marcus, L., Aikin, A., Whitcomb, P. O., Merino, M. J., Lodish, M., Dombi, E., Steinberg, S. M. & *et al.* 2013. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clinical cancer research,* 19**,** 4239-48. [105]	**Studie 98** NCT00514046 [106; 107] 2011-004934-32 [108]
Koehler, V. F., Adam, P., Frank-Raue, K., Raue, F., Berg, E., Hoster, E., Allelein, S., Schott, M., Kroiss, M. & Spitzweg, C. 2021. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid,* 31**,** 459-69. [109]	–
Koehler, V. F., Adam, P., Fuss, C. T., Jiang, L., Berg, E., Frank-Raue, K., Raue, F., Hoster, E., Knösel, T., Schildhaus, H. U., Negele, T., Siebolts, U., Lorenz, K., Allelein, S., Schott, M., Spitzweg, C. & Kroiss, M. 2022. Treatment of RET-Positive Advanced Medullary Thyroid Cancer with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors-A Retrospective Multi-Center Registry Analysis. *Cancers (Basel),* 14. [37]	–
Kreissl, M. C., Bastholt, L., Elisei, R., Haddad, R., Hauch, O., Jarzab, B., Robinson, B., Colzani, R., Foster, M., Weiss, R. & *et al.* 2020. Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *Journal of clinical oncology,* 38**,** 2773-81. [110]	**Studie 58** (D4200C00058) NCT00410761 [111; 112] 2005-005077-29 [113; 114] Drks00005530 [115]
Kurzrock, R., Sherman, S. I., Ball, D. W., Forastiere, A. A., Cohen, R. B., Mehra, R., Pfister, D. G., Cohen, E. E. W., Janisch, L., Nauling, F., Hong, D. S., Ng, C. S., Ye, L., Gagel, R. F., Frye, J., Müller, T., Ratain, M. J. & Salgia, R. 2011. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. Journal of Clinical Oncology, 29, 2660-6. [19]	**EXAM** NCT00704730 [15; 16] Per-113-09 [17]
Robinson, B. G., Paz-Ares, L., Krebs, A., Vasselli, J. & Haddad, R. 2010. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of clinical endocrinology and metabolism,* 95**,** 2664-71. [116]	**D4200C00068** NCT00358956 [117] 2006-001354-28 [118; 119]
Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B. & *et al.* 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* 28**,** 2813-9. [20]	**EXAM** NCT00704730 [15; 16] Per-113-09 [17]
Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of	**EXAM** NCT00704730 [15; 16] Per-113-09 [17]

cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer*, 122**,** 3856-64. [21]	
Valerio, L., Bottici, V., Matrone, A., Piaggi, P., Viola, D., Cappagli, V., Agate, L., Molinaro, E., Ciampi, R., Tacito, A., Ramone, T., Romei, C. & Elisei, R. 2020. Medullary thyroid cancer treated with vandetanib: Predictors of a longer and durable response. *Endocrine-Related Cancer*, 27**,** 97-110. [36]	–
Wells Jr, S. A., Gosnell, J. E., Gagel, R. F., Moley, J., Pfister, D., Sosa, J. A., Skinner, M., Krebs, A., Vasselli, J. & Schlumberger, M. 2010. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28**,** 767-72. [28]	**Studie 008** (D4200C00008) NCT00098345 [26; 27]
Wells, S. A., Robinson, B. G., Gagel, R. F., Dralle, H., Fagin, J. A., Santoro, M., Baudin, E., Elisei, R., Jarzab, B., Vasselli, J. R. & *et al.* 2012. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology*, 30**,** 134-41 [120].	**Studie 58** (D4200C00058) NCT00410761 [111] 2005-005077-29 [113; 114] Drks00005530 [115]

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen/ laufend)**
Selpercatinib				
LIBRETTO-001	NCT03157128 [9] EUCTR 2017-000800-59 [10] ICTRP NCT03157128 [11]	ja	ja	laufend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
EXAM	Clinicaltrials.gov: NCT00704730 [15] ICTRP: NCT00704730 [16] Per-113-09 [17]	nein	ja	abgeschlossen
EXAMINER	Clinicaltrials.gov: NCT01896479 [102] EUCTR: 2013-003402-40	nein	ja	laufend

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank 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)**
	[104] ICTRP: NCT01896479 [103]			
Studie 58 (D4200C00058)	Clinicaltrials.gov: NCT00410761 [111] EUCTR: 2005-005077-29 [114] ICTRP: NCT00410761 [112] Drks00005530 [115] 2005-005077-29 [114]	nein	ja	laufend
Studie 98	Clinicaltrials.gov: NCT00514046 [106] EUCTR: 2011-004934-32 [108] ICTRP: NCT00514046 [107]	nein	ja	abgeschlossen
D4200C00068	Clinicaltrials.gov: NCT00358956 [117] EUCTR: 2006-001354-28 [118; 119] ICTRP: 2006-001354-28 [121]	nein	ja	abgeschlossen
Studie 008	Clinicaltrials.gov: NCT00098345 [26] ICTRP: NCT00098345 [27]	nein	ja	abgeschlossen
Studie 104	Clinicaltrials.gov: NCT01945762 [31] ICTRP: NCT01945762 [33] Drks00005565 [32]	nein	ja	abgeschlossen

EUCTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 4-100 hat den Stand 15. August 2022.

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

Tabelle 4-101: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen (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 / Studienergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
Selpercatinib				
LIBRETTO-001	Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-656) [93] IQWiG Nutzenbewertung (A21-28) [94]	ja	ja	ja
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
EXAM	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2021-07-01-D-698) [22] G-BA Nutzenbewertung vom 01. Oktober 2021 [23] Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2014-08-01-D-121) [24] G-BA Nutzenbewertung vom 03. November 2014 [25]	nein	ja	ja
EXAMINER	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2021-07-01-D-698) [22] G-BA Nutzenbewertung vom 01. Oktober 2021	nein	ja	ja

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 / Studienergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)**
	[23]			
Studie 58	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2021-10-01-D-738) [34] IQWiG Nutzenbewertung (A21-127) [35] Dossier Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2013-03-15-D-059) [29] IQWiG Nutzenbewertung (A13-09) [30] Modul 4 A (Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030) [122] IQWiG Nutzenbewertung (A12-09) [123]	nein	ja	ja
Studie 98	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2017-01-15-D-270) [124] IQWiG Nutzenbewertung (A17-01) [125]	nein	ja	ja
D4200C00068	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2013-03-15-D-059) [29] IQWiG Nutzenbewertung (A13-09) [30]	nein	ja	ja
Studie 008	Dossier Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2013-03-15-D-059) [29] IQWiG Nutzenbewertung (A13-09) [30]	nein	ja	ja
Studie 104	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer: 2021-10-01-D-738)	nein	ja	ja

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 / Studienergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)
	[34] IQWiG Nutzenbewertung (A21-127) [35]			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 4-101 hat den Stand 16. August 2022.

4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool: mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da mit dem Dossier für Selpercatinib (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-656) schon Daten zu einer Teilpopulation des aktuellen Anwendungsgebiets eingereicht und bewertet wurden [93], bezieht sich dieser Abschnitt lediglich auf die Patientenpopulation MTC A, für die eine Nutzenbewertung noch aussteht.

Alle über die Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit der ZVT eingeschlossenen Studien, Publikationen und weitere Quellen wurden auf das Vorliegen von Daten geprüft, die eine Vergleichbar mit der Population MTC A „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*“ ermöglichen.

Hierbei wurden die Quellen danach bewertet, ob sie für einen Vergleich herangezogen werden konnten. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-102.

Tabelle 4-102: Eignung der Quellen für einen indirekten Vergleich

Studie Registernummer	Publikation Ein-/Ausschlussgründe	Dazugehöriges G-BA Verfahren	Daten für indirekten Vergleich verwendet
EXAM NCT00704730 [15; 16] Per-113-09 [17]	Elisei *et al.* 2013 [18] <u>Eingeschlossen</u> • Aufgrund der Verfügbarkeit umfangreicherer Daten aus dem dazugehörigen G-BA-Verfahren nicht herangezogen.	Dossier, Modul 4 A, Cabozantinib (2021-07-01-D-698) [22] G-BA Nutzenbewertung vom 01. Oktober 2021 [23] Dossier, Modul 4, Cabozantinib, (Vorgangsnummer 2014-	Ja Dossier, Modul 4 A, Cabozantinib (2021-07-01-D-698) und Dossier, Modul 4 A, Cabozantinib (2014-08-01-D-121)

Studie **Registernummer**	**Publikation** **Ein-/Ausschlussgründe**	**Dazugehöriges G-BA Verfahren**	**Daten für indirekten Vergleich verwendet**
	Schlumberger *et al.* 2017 [20] Eingeschlossen • Daten wurden herangezogen.	08-01-D-121) [24] G-BA Nutzenbewertung vom 03. November 2014 [25] Eingeschlossen • Daten wurden herangezogen.	Ja (Baseline-charakteristika)
	Sherman *et al.* 2016 [21] Eingeschlossen: • Daten wurden herangezogen.		Ja
	Kurzrock *et al.* 2011 [19] Ausgeschlossen • Dosierung ist nicht zulassungskonform.		Nein
EXAMINER NCT01896479 [102; 103] 2013-003402-40 [104]	Capdevila *et al.* 2022 [101] Ausgeschlossen • RET+ Charakteristika fehlen. • Vorbehandlung der RET+ nicht ersichtlich, insgesamt 39% der ITT erhielten Vandetanib zuvor	Dossier, Modul 4 A, Cabozantinib (2021-07-01-D-698) [22] G-BA Nutzenbewertung vom 01. Oktober 2021 [23] Ausgeschlossen • RET+ Charakteristika fehlen. • Vorbehandlung der RET+ nicht ersichtlich, insgesamt 39% der ITT erhielten Vandetanib zuvor.	Nein
Für diese Studie liegt keine Registernummer vor.	Köhler *et al.* 2021 [109] Ausgeschlossen: Es liegen lediglich für 6 RET+-Patienten Daten vor.	Es wurde kein dazugehöriges G-BA Verfahren identifiziert.	Nein
Für diese Studie liegt keine Registernummer vor.	Köhler *et al.* 2022 [37] Eingeschlossen Daten wurden herangezogen.	Es wurde kein dazugehöriges G-BA Verfahren identifiziert.	Ja
Für diese Studie liegt keine Registernummer vor.	Valerio *et al.* 2020 [36] Eingeschlossen Daten wurden herangezogen.	Es wurde kein dazugehöriges G-BA Verfahren identifiziert.	Ja

Studie **Registernummer**	**Publikation** **Ein-/Ausschlussgründe**	**Dazugehöriges G-BA Verfahren**	**Daten für indirekten Vergleich verwendet**
Studie 58 (D4200C00058) NCT00410761 [111; 112] 2005-005077-29 [113; 114] Drks00005530 [115]	Kreissel *et al.* 2020 [110] Ausgeschlossen • Keine separate Darstellung für RET+ Patienten.	Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2012-03-15-D-030) [122] Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2013-03-15-D-059) [29] IQWiG Nutzenbewertung (A13-09) [30] Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2021-10-01-D-738) [34] IQWiG Nutzenbewertung (A21-127) [35] Ausgeschlossen: • Keine Angaben zu den RET+ Charakteristika. • Für die 59,3% RET+, liegt keine separate Ergebnisdarstellung vor.	Nein
	Wells *et al.* 2012 [120] Ausgeschlossen • Charakteristika für RET+ fehlen.		Nein
	Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG (über AMIce Datenbanksuche des BfArM) [126] Ausgeschlossen • Für die Subgruppenanalyse der „No prior therapy“ liegt keine separate RET+ Auswertung vor.		Nein
Studie 98 NCT00514046 [106; 107] 2011-004934-32 [108]	Fox *et al.* 2013 [105] Ausgeschlossen • Pädiatrische Patientenpopulation (lediglich 12 Patienten im Alter von ≥ 12 – 18 Jahren), Daten sind daher nicht valide vergleichbar.	Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2017-01-15-D-270) [124] IQWiG Nutzenbewertung (A17-01) [125] Ausgeschlossen: • Pädiatrische Patienten-population (lediglich 12 Patienten im Alter von ≥ 12 – 18 Jahren), Daten sind daher nicht valide vergleichbar.	Nein
	Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG (über AMIce Datenbanksuche des BfArM) [127] Ausgeschlossen • Pädiatrische Patienten-population (lediglich 12 Patienten im Alter von ≥ 12 – 18 Jahren), Daten sind daher nicht valide vergleichbar.		Nein

Studie **Registernummer**	**Publikation** **Ein-/Ausschlussgründe**	**Dazugehöriges G-BA Verfahren**	**Daten für indirekten Vergleich verwendet**
D4200C00068 NCT00358956 [117] 2006-001354-28 [118; 119]	Robinson *et al.* 2010 [116] Ausgeschlossen: • Dosierung ist nicht zulassungskonform.	Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2013-03-15-D-059) [29] IQWiG Nutzenbewertung (A13-09) [30] Ausgeschlossen: • Dosierung nicht zulassungskonform.	Nein
Studie 008 (D4200C00008) NCT00098345 [26; 27]	Wells *et al.* 2010 [28] Eingeschlossen • Daten wurden herangezogen.	Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2013-03-15-D-059) [29] IQWiG Nutzenbewertung (A13-09) [30] Eingeschlossen • Daten wurden herangezogen.	Ja Wells *et al.* 2010 und Dossier Modul 4 A, Vandetanib (2013-03-15-D-059)
Studie 104 NCT01945762 [31; 33] Drks00005565 [32]	Es wurde keine dazugehörige Publikation identifiziert.	Dossier, Modul 4 A, Vandetanib (2021-10-01-D-738) [34] IQWiG Nutzenbewertung (A21-127) [35] Eingeschlossen • Daten wurden herangezogen.	Ja

Basierend auf der Eignung der Quellen (Tabelle 4-102) ergibt sich folgender Studienpool (Tabelle 4-103) für einen indirekten Vergleich:

Tabelle 4-103: Studienpool – weitere Untersuchungen (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])**	**Registereinträge[c]** **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d]** **(ja/nein [Zitat])**
Selpercatinib						
LIBRETTO-001	ja	ja	nein	ja [5]	ja [9-11]	ja [12-14][e]
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cabozantinib						
EXAM	nein	nein	ja	nein	ja [15-17]	ja [18-25]

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])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Cabozantinib oder Vandetanib						
Koehler *et al.*, 2022	nein	nein	nein	nein	nein	ja [37; 38]
Vandetanib						
Studie 008	nein	nein	ja	nein	ja [26; 27]	ja [28-30]
Studie 104	nein	nein	ja	nein	ja [31-33]	ja [34; 35]
Valerio *et al.*, 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja [36]

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Formal der Studie LIBRETTO-001 zugehörig, Single-Center Analyse mit Patienten der LIBRETTO-001, keine Unterscheidung nach Therapielinie.

4.3.2.4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

.

Tabelle 4-104: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (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. Phase 1: Dosis-eskalation [a] Phase 2: Dosis-expansion [b]	Patienten mit fort-geschrittenen soliden Tumoren, einschließlich soliden Tumoren mit RET-Fusion sowie medullären Schilddrüsen-karzinomen 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 319 mit RET-mutiertem MTC, davon 115, die zuvor keine systemische Therapie erhalten haben, und 27 Patienten, die zuvor keine Therapie mit Cabozantinib und Vandetanib aber andere systemische Therapien erhalten haben) [d] 24. September 2021: 45 Patienten (Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, zur inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Follow-Up zur Sicherheit: 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Dosis. Langzeit-Nachverfolgung: etwa alle 3 Monate (± 1 Monat) bis der Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurückgezogen hat, als Lost-to-Follow-Up gilt oder der Sponsor entscheidet, die	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika. Zeitraum: Mai 2017 –laufend: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong Kong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten	Phase 1: *Primärer Endpunkt:* Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis. *Sekundäre Endpunkte:* Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrate. Phase 2: *Primärer Endpunkt:* Ermittlung der objektiven Ansprechrate (bestätigt durch das IRC). *Sekundäre Endpunkte [f]:* Ermittlung der/des objektiven Ansprechrate (bestätigt durch den Prüfarzt), besten Gesamtansprechens, Dauer des Ansprechens (gesamt), Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, progressionsfreien

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**
			Schilddrüsenkarzinome) [e]	Studie zu beenden.	von Amerika.	Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit.
Cabozantinib						
EXAM [g]	Internationale multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT 2:1 Randomisierung	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullärem Schilddrüsen-karzinoms	Cabozantinib (n = 219) Placebo (n = 111) MTC mit RET-Mutation: Cabozantinib (n = 107) Placebo (n = 62)	Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; 4-wöchige Behandlungszyklen; alle 12 Wochen nach der Randomisierung radiologische Beurteilung des Tumors bis zu einer festgestellten Progression; Patienten verbleiben solange in der Studie, bis eine Progression festgestellt wird; 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments findet eine Nachbeobachtung statt; alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme	Juni/2008 – 2014 Amerika, Frankreich, Belgien, Dänemark, Niederlande, Schweden, United Kingdom, Spanien, Kanada, Israel, Deutschland, Polen, Österreich, Italien, Griechenland, Indien, Portugal, Südkorea, Russland, Chile, Peru, Brasilien, Schweiz, Saudi Arabien	Progressionsfreies Überleben; Gesamtüberleben, Lebensqualität (MDASI), Sicherheit und Verträglichkeit; Objektive Ansprechrate, Dauer des objektiven Ansprechens, Stabilisierungsrate der Erkrankung, Dauer der Krankheitsstabilisation

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**
				des Studien-medikaments werden Informationen, wie der Überlebensstatus im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst Datenschnitte: 15. Juni 2011 (mit 16. April 2011 als Datenschnitt für den Endpunkt PFS) 15. Juni 2012 28. August 2014 [f]		
Cabozantinib oder Vandetanib						
Koehler *et al.*, 2022	Retrospektive, multizentrische Register-Analyse	Erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit histopathologisch em Nachweis von MTC mit lokal fortgeschrittener Erkrankung und/oder Nachweis von Fernmetastasen, die sich einer Behandlung mit	48 Patienten mit fortgeschrittenem MTC 44 Patienten (92%) mit RET-Mutation <u>Vergleichspopulation:</u> 36 Patienten mit RET-Mutation und Cabozantinib oder Vandetanib als Erstlinientherapie Vandetanib:	Prospektiv und retrospektiv gesammelte Daten stammen aus Aufzeichnungen von MTC-Patienten, die zwischen 1990 und 2019 die Diagnose erhalten haben.	Vier Versorgungszentren in Deutschland	*Primärer Endpunkt:* Gesamtüberleben *Sekundärer Endpunkt:* - Objektive Ansprechrate - Progressionsfreies Überleben - Sicherheit

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**
		MKI unterzogen haben mit Informationen oder Gewebeproben zur Erhebung von somatischen oder Keimbahnvarianten des RET-Onkogens verfügbar.	n = 33 (92%) Cabozantinib: n = 3 (8%)			
Vandetanib						
Studie 008 [h]	Offene, multi-zentrische, einarmige Phase 2	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasieren-dem hereditärem MTC [i]	Vandetanib: n = 30	Bis Progression, RECIST Messungen alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) Datenschnitt: 22. Februar 2008 [j]	Vereinigte Staaten von Amerika und Frankreich November 2004 – August 2006	- Objektive Ansprechrate - Progressionsfreies Überleben - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-D) - Unerwünschte Ereignisse
Studie 104 [k]	Nicht interventionelle, offene Beobachtungsstudie	Patienten mit symptomatischem, aggressivem, nicht resektablem lokal fortgeschrittenem/ metastasierendem MTC	<u>Wirksamkeitsauswertung</u>: RET+: 55 [l] RET-: 20 <u>Sicherheitsauswertung</u>: RET+: 64 [l] RET-: 27	Nachbeobachtung (Durchschnitt): RET-positiv: 24 Monate RET-negativ: 29 Monate Interimsbericht: 14. Juli 2019 1. Datenschnitt:	Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Luxemburg, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich) Februar 2014 –	- Objektive Ansprechrate - Krankheitskontrollrate - Progressionsfreies Über-leben - Dauer des Ansprechens - Bestes objektives Ansprechen - Zeit bis zum Ansprechen

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**
				10. Februar 2020 Finaler Datenschnitt: 17. Dezember 2020 (Ende der Studie im Juli 2020 nach Abstimmung mit der EMA)	Dezember 2020	- Unerwünschte Ereignisse
Valerio *et al.*, 2020	Monozentrische Beobachtungsstudie	Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem MTC	N = 79 [m] Davon aus klinischen Studien: n = 62 Davon mit Behandlung nach Marktzulassung von Vandetanib: n = 17	Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen waren: gemäß den Anforderungen der jeweiligen klinischen Studie Patienten, die Vandetanib nach Marktzulassung erhalten haben: Behandlung bis zum Auftreten schwerer UE oder bis zur Krankheitsprogression	Italien (Universitätskrankenhaus Pisa) Februar 2007 – Dezember 2018	- Objektive Ansprechrate - Progressionsfreies Überleben - Morphologisches Ansprechen (RECIST) - Biochemisches Ansprechen - Sicherheit und Verträglichkeit

DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); FACIT-D: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Patients With Diarrhea; IRC: Independent Review Committee; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); MKI: Multikinase-Inhibitor; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RET: Rearranged During Transfection; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis.

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**

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 Nutzenbewertungsdossiers [128]).

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 Abschnitt 4.3.2.3.3 sowie Anhang 4-G bis Anhang 4-K entnommen werden.

g: Weitere Studienbezeichnung: XL184-301 (vgl. Modul 4A Cabozantinib [24]).

h: Alternative Studienbezeichnung: D4200C00008.

i: Hereditäre MTC gehen auf eine Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens zurück.

j: Die Studie wurde beendet, als alle Patienten eine Beobachtungszeit von einem Jahr aufwiesen.

k: Alternative Studienbezeichnung: D42000C00104.

l: Für den indirekten Vergleich relevante Teilpopulation. Für die Sicherheitsauswertungen wurden die Patienten herangezogen, die mindestens eine Dosis Vandetanib bekommen haben. Die Population für die Wirksamkeitsanalysen betrachtet alle randomisierten Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllt haben.

m: In der Quelle Valerio *et al.*, 2020 werden die Angaben getrennt nach Patienten mit kurzfristiger Behandlungsdauer (< 12 Monate) und Patienten mit längerfristiger Behandlungsdauer (≥ 12 Monate) dargestellt. Für den indirekten Vergleich mit der Studie LIBRETTO-001 werden gepoolte Daten beider Patientengruppen verwendet.

Tabelle 4-105: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Studie	**Intervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Selpercatinib		
LIBRETTO-001	Phase 1 (Dosiseskalation [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 Phase 2 (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen.	Erlaubte Begleitmedikation: Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden. Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation Die Verwendung starker und mittelstarker Inhibitoren und Induktoren des CYP3A sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren, H_2-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 Tumortherapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, therapeutischen monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften oder andere Prüfpräparate außer Selpercatinib erhalten.
Cabozantinib		
EXAM	140 mg Cabozantinib QD	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine Run-in-Phase
Cabozantinib oder Vandetanib		
Koehler *et al.*, 2022	Es handelt sich um eine retrospektive Registerstudie. Mediane Start-Dosis: Vandetanib 300mg (Spanne 100 – 300mg) Cabozantinib 80mg (Spanne 60 – 140mg) Dosierung gemäß Fachinformation: Vandetanib (300mg/Tag): 27 Patienten (63%) Cabozantinib (140mg/Tag): 4 Patienten (27%)	
Vandetanib		
Studie 008	300 mg Vandetanib p.o. QD	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine Run-in-Phase
Studie 104	Es handelt sich um eine PASS, die als nicht interventionelle Beobachtungsstudie durchgeführt wurde. Folgende Dosierungen waren erlaubt: 300 mg Vandetanib p.o. täglich bei prospektiv eingeschlossenen Patienten [b] (bei beeinträchtigter Nierenfunktion konnte die Startdosis auf 200 mg Vandetanib reduziert werden).	
Valerio *et al.*,	Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen waren: gemäß der	Keine bestimmten Vorbehandlungen, keine Run-

Studie	Intervention	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
2020	Dosierung der jeweiligen klinischen Studie Patienten, die Vandetanib nach Marktzulassung erhalten haben: nach Ermessen des behandelnden Arztes	in-Phase
BID: Zweimal täglich (*Bis In Die*); CYP3A: Cytochrom P450 (Subtyp 3A); H_2-Rezeptor: Histamin-H_2-Rezeptor; mg: Milligramm; PASS: Post-Authorization Safety Study; p.o.: Peroral; QD: Einmal täglich (*Quaque Die*); RET: Rearranged During Transfection. a: Dosiseskalation nach klassischem „3 + 3-Design“ [42]. b: Alle RET-positiven Patienten wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen.		

Die Charakterisierung der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 MTC ist in Tabelle 4-106 dargestellt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der relevanten Populationen aus den Studien zur Vergleichstherapie sind in Tabelle 4-107 bis Tabelle 4-111 dargestellt.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 (Selpercatinib)

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Teilpopulation – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Merkmal	**Selpercatinib** **(N = 142)**
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	83 (58,5)
Weiblich	59 (41,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	123 (86,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,4)
Asiaten	8 (5,6)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,7)
Andere	7 (4,9)
Fehlend	1 (0,7)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	101 (71,1)
Europa	16 (11,3)

Merkmal	Selpercatinib (N = 142)
Rest der Welt	25 (17,6)
Altersgruppen, n (%)	
< 18 Jahre	2 (1,4)
18 bis < 45 Jahre	34 (23,9)
45 bis < 65 Jahre	68 (47,9)
65 bis < 75 Jahre	23 (16,2)
≥ 75 Jahre	15 (10,6)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	55,3 (15,02)
Median (min–max)	57,0 (15-87)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	75,4 (21,56)
Median (min–max)	73,2 (26,8-179,4)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	12 (8,5)
≥ 50 kg	130 (91,5)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	69 (48,6)
1	67 (47,2)
2	6 (4,2)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	3 (2,1)
III	3 (2,1)
IV	132 (93,0)
Fehlend	4 (2,8)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	104,3 (123,65)
Median (min–max)	54,4 (1,4-593,1)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	139 (97,9)
Nein	3 (2,1)

Merkmal	Selpercatinib (N = 142)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	27 (19,0)
Nein	115 (81,0)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika[a], n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	10 (7,0)
- Cabozantinib	0 (0,0)
- Vandetanib	0 (0,0)
- Sorafenib	4 (2,8)
- Lenvatinib	3 (2,1)
- Andere MKI	3 (2,1)
Chemotherapie	5 (3,5)
PD1/PD-L1 Inhibitoren	4 (2,8)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	4 (2,8)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)	
0	115 (81,0)
1-2	27 (19,0)
3 oder mehr	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	
Anzahl der Patienten	142
Mittelwert (STD)	0,2 (0,50)
Median (min–max)	0,0 (0-2)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	46 (32,4)
Nein	96 (67,6)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	119 (83,8)
Nein	23 (16,2)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Mutation	142 (100,0)
- M918T	86 (60,6)
- V804 M/L	6 (4,2)
- Extrazelluläre Cystein Mutation	33 (23,2)
- Andere	17 (12,0)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	107 (75,4)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	7 (4,9)

Merkmal	Selpercatinib (N = 142)
PCR	19 (13,4)
Andere	9 (6,3)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung[b], n (%)	
Ja	140 (98,6)
Nein	2 (1,4)
Tumorlast in mm[c]	
Anzahl der Patienten	140
Mittelwert (STD)	66,6 (42,27)
Median (min–max)	58,6 (10,0-270,0)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Ja	89 (62,7)
Nein	53 (37,3)
EORTC QLQ-C30	
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Fatigue	(n = 115) 31,4 (26,95)
Schmerzen	(n = 115) 25,7 (30,13)
Übelkeit und Erbrechen	(n = 115) 7,7 (18,11)
Dyspnoe	(n = 115) 17,7 (26,24)
Schlaflosigkeit	(n = 115) 30,4 (30,77)
Appetitverlust	(n = 115) 15,4 (26,96)
Verstopfung	(n = 115) 7,5 (18,24)
Diarrhö	(n = 115) 44,1 (39,38)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)	
Globaler Gesundheitsstatus	(n = 115) 67,5 (23,36)
Physische Funktion	(n = 115) 84,2 (19,07)
Emotionale Funktion	(n = 115) 77,1 (20,35)
Rollenfunktion	(n = 115) 79,0 (27,04)
Kognitive Funktion	(n = 115) 86,8 (18,93)

Merkmal	**Selpercatinib** **(N = 142)**
Soziale Funktion	(n = 115) 79,1 (24,17)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; kg: Kilogramm; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NGS: Next-Generation-Sequencing; PD 1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
a: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten – Cabozantinib

Tabelle 4-107: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie EXAM – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Merkmal	EXAM Cabozantinib (N = 107)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	73 (68,2)
Weiblich	34 (31,8)
Altersgruppen, n (%)	
≤ 65 Jahre	84 (78,5)
≥ 65 Jahre	23 (21,5)
Alter in Jahren	
Mittelwert (STD)[a]	55 (16,5)
Median (min–max)	55 (20–86)
Gewicht in kg	
Median	74,0
ECOG Performance Status, n (%)	
0	66 (61,7)
1	39 (36,4)
2	2 (1,9)
Vortherapien	
Vorherige Therapie mit TKI, n (%)	
Ja	23 (21,5)
Nein	84 (78,5)
Nicht bekannt	-
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Mutation	
- M918T	81 (75,7)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung[b], n (%)	
Ja	101 (94,4)
Nein	6 (5,6)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; max: Maximum; min: Minimum;
MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren
a: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden nicht vorgelegt und dadurch aus dem Medianwert und Spannweite geschätzt.
b: Durch unabhängiges radiologisches Komitee erhoben.
Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten – Cabozantinib oder Vandetanib

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulation aus Koehler *et al.*, 2022 – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Merkmal	**Koehler *et al.*, 2022** **Cabozantinib oder Vandetanib** **MTC mit RET-Mutation (N = 36)**
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	29 (81%)
Weiblich[a]	7 (19%)
Alter in Jahren (zu Beginn der MKI-Therapie)	
Mittelwert (STD)[b]	56 (14,25)
Median (min–max)	56 (22-79)
Erkrankungshistorie	
Zeit seit der Erstdiagnose und MKI-Therapie in Monaten	
Median (min–max)	36 (0-242)
Vortherapien zu Beginn der MKI-Therapie	
Vorherige Therapie, n (%)	
Krebsbedingte Operation	33 (92%)
Strahlentherapie	5 (14%)
Chemotherapie	1 (3%)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
RET-Mutation in der Keimbahn	7 (19%)
Somatische RET-Mutation (keine Mutation in der Keimbahn)	26 (72%)
Somatische RET-Mutation (Mutation in der Keimbahn unbekannt)	3 (8%)
Krankheitscharakteristika zu Beginn der MKI-Therapie	
Ausmaß der Krankheit, n (%)	
Lymphatische Metastasen	33 (92%)
Fernmetastasen (N = 35)	34 (97%)
Erstlinientherapie	
Art der Erstlinientherapie, n (%)	
Cabozantinib	3 (8%)
Vandetanib	33 (92%)

Merkmal	Koehler *et al.*, 2022 Cabozantinib oder Vandetanib MTC mit RET-Mutation (N = 36)
max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). a: Der Anzahl der weiblichen Patienten wird basierend auf der Gesamtanzahl an Patienten berechnet. b: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden nicht vorgelegt und dadurch aus dem Medianwert und Spannweite geschätzt [129]. Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.	

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten – Vandetanib

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulation aus Studie 008 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 07. März 2013; Wells *et al.*, 2010) – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Merkmal	**Studie 008** **Vandetanib** **(N = 30)**
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	9 (30,0)
Weiblich	21 (70,0)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasisch	29 (96,7)
Andere	1 (3,3)
Alter in Jahren	
Mittelwert (STD)[a]	49 (14,25)
Median (min–max)	49 (20-77)
Körpergröße in cm	
Mittelwert (STD)	165,5 (8,89)
Min–max	149-188
Gewicht in kg	
Mittelwert (STD)	65,9 (20,71)
Min–max	45,4-135,9
ECOG Performance Status, n (%)[b]	
0	15 (50,0)
1	14 (46,7)
2	1 (3,3)
Erkrankungshistorie	
Zeit seit der Diagnose in Jahren	
Mittelwert (STD)	16 (11)
Min–max	1-43
Ausbreitung der Erkrankung, n (%)	
Lokal fortgeschritten	1 (3)
Fernmetastasen	29 (97)
Anzahl der Krankheitslokalisationen (einschließlich des Primärtumors)	
Mittelwert	3,6
Min–max	1-6
Vortherapien	
Vorherige Therapie zur Behandlung des MTC, n (%)	
Chirurgischer Eingriff	30 (100)

Merkmal	Studie 008 Vandetanib (N = 30)
Strahlentherapie	11 (37)
Chemotherapie	6 (20)
Biologika	3 (10)
Tyrosinkinase-Inhibitor	2 (7)
Andere	4 (10)
RET-Status	
Begleitende endokrine Syndrome, n (%)[c]	
FMTC	5 (17)
MEN2A	21 (70)
MEN2B	4 (13)
RET-Kodon-Mutation, n (%)	
618	8 (27)
620	4 (13)
634	10 (33)
768	1 (3)
791	2 (7)
891	1 (3)
918	4 (13)

cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FMTC: Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (Familial Medullary Thyroid Cancer); kg: Kilogramm; max: Maximum; MEN2(A/B): Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 A bzw. B; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).

a: Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden nicht vorgelegt (Wells *et.al.*, 2010) und dadurch aus dem Medianwert und Spannweite geschätzt [129].

b: In der Quelle Wells *et al.*, 2010 bezeichnet als WHO Performance Status. Die Definitionen für den ECOG und den WHO Performance Status sind jedoch für die einzelnen Kategorien identisch, so dass für die bessere Vergleichbarkeit mit der Studie LIBRETTO-001 hier ebenfalls die Bezeichnung ECOG Performance Status verwendet wird.

c: Ursächlich für die MEN2 sind Mutationen im RET-Gen. Beim FMTC finden sich in über 90% der Fälle Mutationen in RET.

Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulation aus Studie 104 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 30. September 2021) – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Merkmal **Population zur Untersuchung der Wirksamkeit**	**Vandetanib** **(N = 55)[a]**
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	36 (65,5)
Weiblich	19 (34,5)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Weiß	51 (92,7)
Schwarz	1 (1,8)
Asiatisch	3 (5,5)
Unbekannt	0
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	47,5 (14,45)
Median (min–max)	45 (20-76)
Körpergröße in cm	
Anzahl der Patienten	54
Mittelwert (STD)	171,4 (11,89)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	73,1 (17,88)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium, n (%)	
I	0 (0,0)
II	1 (1,8)
III	0 (0,0)
IVa	6 (10,9)
IVb	2 (3,6)
IVc	46 (83,6)
Unbekannt	0 (0,0)

cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; 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).

a: Die Angaben beziehen sich auf die für den indirekten Vergleich relevante Teilpopulation der RET-positiven Patienten.

Tabelle 4-111: Charakterisierung der Studienpopulation aus Valerio *et al.*, 2020 – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Merkmal	**Vandetanib (N = 79)[a]**
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	56 (70,9)
Weiblich	23 (29,1)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	79
Mittelwert (STD)[b]	53,9 (14,75)
Median (min–max)	56 (20-79)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	52 (65,8)
1	18 (22,8)
2	9 (11,4)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium, n (%)	
I	0 (0,0)
II	0 (0,0)
III	2 (1,3)
IVa	7 (8,9)
IVb	0 (0,0)
IVc	70 (88,6)
Unbekannt	0 (0,0)
Ausbreitung der Erkrankung, n (%)	
Lokal fortgeschritten	9 (11,4)
Fernmetastasen	70 (88,6)
Vortherapien	
Vorherige Therapie zur Behandlung des MTC, n (%)	
Chirurgischer Eingriff	79 (100,0)
Strahlentherapie	42 (53,2)
Chemotherapie	16 (20,3)
Biologika	10 (12,7)
Tyrosinkinase-Inhibitor	12 (15,2)
Andere	7 (8,9)
RET-Status	
RET-Mutation, n (%)	
RET-positiv	67 (84,8)
RET-negativ	5 (6,3)
Unbekannt[c]	

Merkmal	Vandetanib (N = 79)[a]
RET-Kodon-Mutation, n (%)	
Anzahl der Patienten mit genetischer Analyse und Status RET-positiv	67
618	1 (1,5)
620	1 (1,5)
634	6 (9,0)
709	1 (1,5)
768	1 (1,5)
804	4 (6,0)
871	1 (1,5)
883	1 (1,5)
891	1 (1,5)
918	1 (1,5)
915	44 (65,7)
Del ex 11	2 (3,0)
Del ex 15	3 (4,5)

Del ex (11/15): Deletion von Exon 11 bzw. 15; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

a: In der Quelle Valerio *et al.*, 2020 werden die Angaben getrennt nach Patienten mit kurzfristiger Behandlungsdauer (< 12 Monate) und Patienten mit längerfristiger Behandlungsdauer (≥ 12 Monate) dargestellt. Für den indirekten Vergleich mit der Studie LIBRETTO-001 werden gepoolte Daten beider Patientengruppen verwendet.

b: Die Standardabweichung wurde nicht vorgelegt und dadurch aus der Spannweite für den Medianwert geschätzt [129].

c: Für diese Patienten standen keine Tumorgewebeproben für eine genetische Analyse zur Verfügung.

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 prospektive und retrospektive Studien, die Patienten mit MTC und RET-Mutation 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-mutierten MTC in der Patientenpopulation MTC A. 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 Dosiseskalations- 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 Studie LIBRETTO-001 basieren auf dem Datenschnitt vom 15. Juni 2021. Diese Daten werden auch für den hier dargestellten indirekten Vergleich herangezogen.

Publikationen/Studien zu Cabozantinib

EXAM

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

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

Die Behandlungsdauer für die Patienten im Cabozantinib-Arm lag im Median bei ˜13,77 Monate und wurde geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten (Datenschnitt für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS war das Auftreten des 138. Ereignisses und für die Sicherheitsauswertungen zum 15. Juni 2011).

Die betrachteten Populationen der beiden Studien sind in Bezug auf das Alter und die Verteilung des Geschlechts vergleichbar. In dem Cabozantinib-Studienarmen der Studie EXAM gab es anteilig mehr Patienten mit einem ECOG-Status 0 als in Teilpopulation MTC A der Studie LIBRETTO-001 (Cabozantinib-Arm: 61,7% vs. 48,6% in der Teilpopulation MTC A in der Studie LIBRETTO-001). Die beiden Populationen unterscheiden sich in ihrem Vorbehandlungsstatus: in der Studie LIBRETTO-001 waren 7% der Patienten in der Teilpopulation MTC A systemisch mit MKIs (Sorafenib 2,8%, Lenvatinib 2,1% und andere MKI 2,1%) vorbehandelt, davon aber kein Patient mit Cabozantinib oder Vandetanib; in der Studie EXAM waren ca. 21% der Patienten mit einem MKI vorbehandelt.

Publikationen/Studien zu Cabozantinib oder Vandetanib

Koehler et al., 2022

Bei der von Koehler *et al.*, 2022 beschriebenen Studie handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Registeranalyse mit dem Ziel, den Einfluss von somatischen RET-Onkogenen und RET-Onkogenen in der Keimbahn auf die Prognose, die Ansprechraten der Behandlung und auf unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC zu beschreiben, die in Deutschland mit den MKI Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden. Die Patientendaten stammen aus dem Register und der Biobank für seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen in Würzburg, einem multi-institutionellem Register, aus dem bis 2013 retrospektive und ab 2014 prospektive Patientenunterlagen von 48 MTC-Patienten mit Diagnosestellung zwischen 1990 und 2019 aus vier deutschen Versorgungszentren gesammelt wurden. Zusätzlich mussten die MTC-Patienten älter als 18 Jahre sein, eine systemische Erst- oder Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib erhalten haben und es mussten Gewebeproben vorliegen, um eine Erhebung des RET-Status durchführen zu können, sofern dieser nicht bereits histologisch festgestellt wurde. Bei 44 der 48 Patienten wurden Varianten des RET-Onkogens gefunden. Für den indirekten Vergleich wird nur die Patientengruppe aus der Registeranalyse betrachtet, die mit Vandetanib oder Cabozantinib als Erstlinientherapie behandelt wurden (n = 36), da diese mit der Teilpopulation MTC A vergleichbar ist.

In Koehler *et al.*, 2022 wurden im Vergleich zur Teilpopulation MTC A der Studie LIBRETTO-001 mehr männliche Patienten betrachtet (81% vs. 58,5%) und die Diagnose der Patienten lag weniger lange zurück (36 Monate vs. 54,4 Monate). Bei den Vortherapien überwog dort der Anteil an Patienten mit chirurgischen Eingriffen (92% vs. 83,8%), jedoch war der Anteil der Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, geringer (14% vs. 32,4%). Eine hohe Vergleichbarkeit lag für die beiden Studien im Hinblick auf das mittlere Alter (56,0 Jahre vs. 55,3 Jahre) der Patienten vor.

Publikationen/Studien zu Vandetanib

Studie 008 (Modul 4A Vandetanib; Stand: 07. März 2013; Wells et al., 2010)

Bei der Studie 008 handelt es sich um eine einarmige Phase 2 Studie zu Vandetanib. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC mit RET-Mutation ein. Von den eingeschlossenen 30 Patienten lag bei 21 Patienten eine multiple endokrine Neoplasie Typ 2A (MEN2A), bei 4 Patienten eine multiple endokrine Neoplasie Typ 2B (MEN2B) und bei 5 Patienten ein familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (Familial Medullary Thyroid Cancer, FMTC) vor. Die mediane Behandlungsdauer lag bei ca. 18,8 Monaten.

In der Studie 008 waren die Patienten im Durchschnitt ca. 8 Jahre jünger als in der Population MTC A der Studie LIBRETTO-001 (48,7 Jahre vs. 55,3 Jahre) und es gab anteilig mehr Frauen als in der Population MTC A der Studie LIBRETTO-001 (70,0% vs. 41,5%). Auch gab es in der Studie 008 anteilig mehr Patienten, die bereits einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung ihres MTC hatten (100% vs. 83,8%). Zudem waren die Patienten in der Studie 008 im Durchschnitt länger erkrankt (16 Jahre vs. 8,7 Jahre seit der Diagnose). Im Hinblick auf den ECOG Performance Status sowie das Vorhandensein von Metastasen und eine zuvor erhaltene Strahlentherapie waren die beiden für den indirekten Vergleich relevanten Populationen vergleichbar.

Studie 104 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 30. September 2021)

Bei der Studie 104 handelt es sich um eine multizentrische, europäische, nicht interventionelle, offene Beobachtungsstudie, die als Post-Authorization Safety Study (PASS) als Teil der Zulassungsauflagen von Vandetanib durchgeführt wurde. Ziel der Studie war die Bewertung des Nutzens/Risikoverhältnisses von Vandetanib (in einer Dosis von 300 mg) bei RET-negativen und RET-positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem MTC.

Da alle Daten getrennt nach dem RET-Mutationsstatus der Patienten berichtet wurden, standen Daten für die hier bewertungsrelevante Teilpopulation der RET-positiven Patienten für die Durchführung des indirekten Vergleichs zur Verfügung. Angaben hinsichtlich möglicher Vorbehandlungen mit MKI sind den verfügbaren Daten nicht zu entnehmen. Aufgrund des Zulassungsdatums von Cabozantinib und des Durchführungszeitraums der entsprechenden zulassungsrelevanten Studie ist jedoch davon auszugehen, dass allenfalls ein sehr geringer Anteil an Patienten in der Studie 104 bereits zuvor mit einem MKI behandelt wurde. Alle weiteren Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf die bewertungsrelevante Teilpopulation der RET-positiven Patienten. Für Wirksamkeitsauswertungen standen aus der Studie 104 insgesamt 55 RET-positive Patienten zur Verfügung, für Sicherheitsauswertungen waren es 64 RET-positive Patienten. Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug 24 Monate.

In die Studie 104 wurden im Vergleich zur Population MTC A der Studie LIBRETTO-001 mehr Männer eingeschlossen (65,5% vs. 58,5%), die ethnische Zugehörigkeit war zwischen den beiden Studien mit einem deutlich überwiegenden Anteil an Kaukasiern vergleichbar. Die Patienten der Studie 104 waren sowohl im Hinblick auf das mittlere als auch auf das mediane

Alter jünger als die Patienten der Population MTC A der Studie LIBRETTO-001 (47,5 und 45 Jahre vs. 55,3 und 57,0 Jahre). In Bezug auf das mittlere Gewicht sowie das Krankheitsstadium der Patienten unterschieden sich die beiden Studien kaum voneinander.

Valerio et al., 2020

Bei der von Valerio *et al.*, 2020 berichteten Studie handelt es sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie zu Vandetanib. Ziel der Studie war die Identifizierung von epidemiologischen, klinischen, pathologischen und/oder genetischen Faktoren von MTC-Patienten, die ein langes und anhaltendes Ansprechen auf eine Behandlung mit Vandetanib von mindestens 12 Monaten oder länger vorhersagen können. Die Datenbasis bilden Patientenakten von 79 Patienten mit histologisch bestätigtem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die im Universitätskrankenhaus Pisa (Italien) innerhalb von klinischen Studien oder nach Marktzulassung mit kommerziell verfügbarem Vandetanib behandelt wurden. Der RET-Mutationsstatus konnte basierend auf Tumorgewebeproben für 72 der 79 Patienten bestimmt werden; insgesamt wiesen mehr als 80% der Studienpopulation einen positiven RET-Mutationsstatus auf (84,8%), so dass sich die Studie hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten für den indirekten Vergleich unter Verwendung der gesamten Studienpopulation eignet. In Valerio *et al.*, 2020 werden die Angaben getrennt nach Patienten mit kurzfristiger Behandlungsdauer (< 12 Monate) und Patienten mit längerfristiger Behandlungsdauer (≥ 12 Monate) dargestellt. Für den indirekten Vergleich mit der Studie LIBRETTO-001 werden gepoolte Daten beider Patientengruppen verwendet.

In Valerio *et al.*, 2020 befanden sich im Vergleich zur Population MTC A der Studie LIBRETTO-001 mehr Männer (70,9% vs. 58,5%) und die Patienten wiesen mehrheitlich einen ECOG Performance Status von 0 auf (65,8% vs. 48,6%), dafür war jedoch der Anteil an Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 höher (11,4% vs. 4,2%). In Valerio *et al.*, 2020 lag die Diagnose der Patienten weniger lange zurück (5,4 Jahre vs. 8,7 Jahre), dafür überwog dort der Anteil an Patienten mit chirurgischen Eingriffen (100% vs. 83,8%) sowie Strahlentherapie (53,2% vs. 32,4%). Eine hohe Vergleichbarkeit lag für die beiden Studien im Hinblick auf das mittlere Alter der Patienten und das Krankheitsstadium vor.

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 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 (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 4-112: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBRETTO-001	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
EXAM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Koehler *et al.*, 2022	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Studie 008	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Studie 104	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Valerio *et al.*, 2020	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein [a]	nein [a]	ja	ja	hoch

a: Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, die auf der Zusammenfassung von Daten aus klinischen Studien und Anwendung in der klinischen Praxis nach Marktzulassung innerhalb desselben Studienzentrums beruht. Die Einstufung erfolgte basierend darauf, dass ein relevanter Anteil (> 20%) der Patienten Vandetanib nicht im Rahmen klinischer Studien, sondern im Rahmen der regulären klinischen Versorgung erhielt.

In Abhängigkeit von der jeweiligen klinischen Studie konnte eine Verblindung des Patienten und/oder der behandelnden Person bei den Patienten bestehen, die in klinischen Studien eingeschlossen waren. Nach der Marktzulassung von Vandetanib behandelte Patienten sowie in dem Fall auch die betreffenden behandelnden Personen waren nicht verblindet.

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 prospektive und retrospektive Studien, die über Patienten mit MTC und RET-Mutation 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 (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 Morbiditäts- sowie Sicherheitsendpunkte. Endpunkte zu Lebensqualität werden nicht berichtet, so dass ein indirekter Vergleich für diese Endpunkte nicht durchgeführt werden kann. Tabelle 4-113 listet die Endpunkte auf, die im Rahmen des vorliegenden indirekten Vergleichs berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte für den indirekten Vergleich

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Sicherheit
Selpercatinib				
LIBRETTO-001[a]	ja	ja	ja [c]	ja
Cabozantinib				
EXAM	nein	ja	nein	ja
Cabozantinib oder Vandetanib				
Koehler *et al.*, 2022	ja	ja	ja [b]	ja
Vandetanib				
Studie 008	nein	nein	ja [b]	ja
Studie 104	nein	ja	ja [c]	ja
Valerio *et al.*, 2020	nein	ja	nein	ja

CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response).

a: Für die Studie LIBRETTO-001 wurden weitere Endpunkte erhoben (siehe Tabelle 4-47), die in Abschnitt 4.3.2.3.3 berichtet werden. Hier sind lediglich diejenigen Endpunkte aufgeführt, die für die Gegenüberstellung und die indirekten Vergleiche relevant sind.

b: Im Rahmen dieses Endpunktes erhobene und für einen indirekten Vergleich geeignete Parameter: ORR, DCR, CR, PR, SD, PD.

c: Im Rahmen dieses Endpunktes erhobene und für einen indirekten Vergleich geeignete Parameter: ORR, DCR, CR, PR, SD, PD, DOR, TTR.

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 indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines 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 prospektive und retrospektive Studien, die Patienten mit MTC und RET-Mutation 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 (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 4-114: Operationalisierung von Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/Referenz	**Operationalisierung von Gesamtüberleben**
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (MTC A)	Das Gesamtüberleben (OS) 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. Zu weiteren Details siehe Tabelle 4-50 in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.
Cabozantinib oder Vandetanib	
Koehler *et al.*, 2022	Das Gesamtüberleben wurde ab dem Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Cabozantinib/Vandetanib. Die Behandlung und die Nachsorge der Patienten erfolgten gemäß den lokalen Praktiken der teilnehmenden Zentren. Für jede Gruppe wurde das mediane Gesamtüberleben berechnet. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Für das Gesamtüberleben wurden die noch lebenden Patienten zum Stichtag 30. Oktober 2020 oder zu Beginn der Behandlung mit einem RET-Inhibitor zensiert. Patienten ohne bekanntes Todesdatum während des Beobachtungszeitraums wurden zum Stichtag (30. Oktober 2020) zensiert. Statistische Analysen wurden mit der R Statistical Software Version 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Microsoft Office Excel Version 16.55 wurde für zusätzliche Analysen verwendet.
KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RET: Rearranged During Transfection; a: Die mediane Dauer ist in den Quellen in Wochen angegeben. Im Weiteren wird die Dauer in Monaten verwendet (1 Monat = 30,4375 Tage).	

Bewerten Sie 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 indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines 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 (Tabelle 4-112 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.

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben zwischen einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib (Publikation Koehler *et al.*, 2022) und Selpercatinib (Studie LIBRETTO-001) wurde unter anderem mittels MAIC bewertet. Aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten konnte für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 ein medianes Gesamtüberleben von 53,36 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 28,11; 134,00]. Für die Studie LIBRETTO-001 wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,94; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Dies zeigt sich auch weiterhin nach 24 Monaten und die Überlebensrate unter Selpercatinib beträgt 0,96 [0,90; 0,99] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT. Beim MAIC zeigt sich beim Gesamtüberleben für Selpercatinib somit ein signifikant vorteilhaftes HR von 0,19 [95%-KI: 0,07; 0,49]; p = 0,001 gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib mit dramatischem Effekt, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das Gesamtüberleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,20 [0,08; 0,50] p = 0,001 dramatisch (Anhang 4-L, Tabelle 4-1 und Abbildung 4-1). Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,95; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Die 24-Monats-Überlebensrate beträgt unter Selpercatinib 0,95 [0,89; 0,98] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten – Koehler *et al.*, 2022 und Studie LIBRETTO-001 – MTC A

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 127*)**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 36)**
Medianes OS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	53,36 [28,11; 134,00]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,20 [0,08; 0,50] p = 0,001	0,19 0,07; 0,49] p = 0,001	
OS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,99 [0,95; 1,00]	0,99 [0,94; 1,00]	0,94 [0,78; 0,99]
≥24 Monate [95%-KI]	0,95 [0,89; 0,98]	0,96 [0,90; 0,99]	0,78 [0,60; 0,89]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); od.: oder; vs.: versus.
Die detaillierte Operationalisierung des indirekten Vergleichs befindet sich in Anhang 4-L.

* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten
** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten

Die vollständigen Ergebnisse für die indirekte Vergleiche zum Gesamtüberleben werden im Anhang 4-L dargestellt und in Abschnitt 4.1.2 zusammenfassend berichtet.

4.3.2.4.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (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 4-116: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben**
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (MTC A)	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 Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. • 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. Zu weiteren Details siehe Tabelle 4-51 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben**
Cabozantinib	
EXAM	Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit (in Wochen[a]) von der Randomisierung bis zum Auftreten des Krankheitsprogresses oder bis zum Versterben. Datenschnitt war das Auftreten des 138. Ereignisses. Die Beurteilung des Krankheitsprogresses erfolgte anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) durch das verblindete, unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC). Für alle Patienten wurden die Tumoren routinemäßig in den Prüfzentren beurteilt: - Zum Screening wurden die Tumoren durch ein Knochenszintigramm, MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomens anhand mRECIST beurteilt. Lebermetastasen konnten anhand eines Dreiphasen-CT beurteilt werden, wenn ein MRT nicht möglich war. Wurden Läsionen im Knochen-Scan gesehen oder vermutet, wurden eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der entsprechenden Region der Läsion angefertigt. - Nach der Randomisierung wurden alle bekannten Tumor-Läsionen beurteilt. Tumore wurden anhand MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomens alle 12 Wochen (±5 Tage) nach Randomisierung und bis zur Progression der Erkrankung bestimmt und per mRECIST beurteilt. - Fanden sich Knochen-Läsionen beim Screening oder zur Baseline, wurde eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der Knochen-Läsion(en) alle 12 Wochen (±5 Tage) bis zur Progression der Erkrankung gemäß mRECIST angefertigt. Knochen Scans wurden, wenn klinisch indiziert (z. B. Verdacht auf neue Metastasen), nur zur Follow-up Untersuchung durchgeführt. Zur Beurteilung von Läsionen zum Screening und nach der Randomisierung wurden die gleichen radiologischen Methoden angewandt. Eine Zusammenfassung der Radiotherapie, die vor der Screening-Untersuchung stattfand, wurde dem IRC zum Zeitpunkt des Screenings übergeben. Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt der Tumor-Beurteilung alle zur Verfügung stehenden klinischen Informationen wie z. B. Frakturen/Traumata, Infektionen, Zytologie und Pathologie, die einen Einfluss auf die Interpretation der radiographischen Bilder haben können, dokumentiert. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben**
Cabozantinib oder Vandetanib	
Koehler *et al.*, 2022	Das progressionsfreie Überleben wurde ab dem Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Cabozantinib/Vandetanib gemessen. Patienten, bei denen während des Beobachtungszeitraums kein Progressionsdatum bekannt ist, werden zum Stichtag (30. Oktober 2020) zensiert. Für jede Gruppe wurde das mediane progressionsfreie Überleben berechnet. Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Behandlung und die Nachsorge der Patienten erfolgten gemäß den lokalen Praktiken der teilnehmenden Zentren. Das Behandlungsergebnis wurde vor Ort durch bildgebende Verfahren (PET/CT, CT, MRT der Leber und Knochenszintigraphie) sowie durch Messung der Serum-Calcitonin- und CEA-Spiegel alle 3 - 6 Monate beurteilt. Die klinischen Daten wurden von geschultem Personal an allen Standorten erfasst. Knochenmetastasen wurden nicht als Zielläsionen betrachtet, es sei denn, es traten nach der Behandlung neue Knochenmetastasen auf. Statistische Analysen wurden mit der R Statistical Software Version 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Microsoft Office Excel Version 16.55 wurde für zusätzliche Analysen verwendet.
Vandetanib	
Studie 104	Das progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum vom Behandlungsstart bis zur radiologischen Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt gemäß der vorhergehenden Festlegung im Studienprotokoll anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1 bzw. Version 1.0 für die retrospektiven Patienten der Studie 58). Das progressionsfreie Überleben wurde nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten bestimmt.
Valerio *et al.*, 2020	Eine Krankheitsprogression wurde mittels RECIST Kriterien definiert. Radiologische Tumorbewertungen mittels CT erfolgten alle 12 Wochen unter Anwendung der RECIST Kriterien bis zur Krankheitsprogression oder Widerruf der Einverständniserklärung. Die Kurven für das progressionsfreie Überleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Patienten, die keine progressive Erkrankung zeigten, wurden bis zum Ende ihrer Behandlung in die Analyse eingeschlossen.
mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CEA: Carcinoembryonales Antigen (Carcinoembryonic Antigen); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); PET: Positronenemissionstomographie; PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease). a: Die mediane Dauer ist in den Quellen in Wochen angegeben. Im Weiteren wird die Dauer in Monaten verwendet (1 Monat = 30,4375 Tage).	

Bewerten Sie 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 indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines 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 (Tabelle 4-112 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.

Für das **progressionsfreie Überleben** wurde die Daten der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien/Publikationen EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Studie 104 und Valerio *et al.*, 2020 verglichen. Bei der Studie LIBRETTO-001 wurde ein medianes PFS von den Patienten der Teilpopulation MTC A noch nicht erreicht. Die Patienten der Studie EXAM hatten ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 13,77 Monaten [95%-KI: 11,00; NR (nicht erreicht)]. Der MAIC-Vergleich der Studie LIBRETTO-001 mit der Studie EXAM (Cabozantinib) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (HR: 0,14; [95%-KI: 0,07; 0,27]; p < 0,001). Dieser Effekt ist im Ausmaß ebenfalls dramatisch. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich auch hier gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,14 [0,08; 0,26] p < 0,001 dramatisch und kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden (Anhang 4-L,Tabelle 4-2 und Abbildung 4-2).
Für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 konnte aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 21,05 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 11,22; 29,34]. Auch hier zeigt sich beim medianen PFS ein signifikanter und im Ausmaß bedeutsamer Vorteil für Selpercatinib (HR: 0,21; [95%-KI: 0,11; 0,39]; p < 0,001) gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. Der ungewichtete Ansatz bestätigt die Robustheit der Ergebnisse von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben zeigt auch hier mit einem HR von 0,23 [0,13; 0,41] p < 0,001 eine bedeutsame Verbesserung unter Selpercatinib (Anhang 4-L, Tabelle 4-3 und Abbildung 4-3).
Für die Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes progressionsfreies Überleben von 24,94 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,59; 33,64]. Beim MAIC mit der Studie 104 zeigt sich beim medianen PFS für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 ([95%-KI: 0,11; 0,37]; p < 0,001) gegenüber einer Behandlung mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Demgegenüber ergibt der ungewichtete Ansatz ein ebenfalls bedeutsam verbessertes HR von 0,26 [0,15; 0,45] p < 0,001 (Anhang 4-L, Tabelle 4-4 und Abbildung 4-4).

Für Valerio *et al.*, 2020 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 47,19 Monaten ermittelt [95%-KI: 24,10; NR]. Das HR für Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, war statistisch signifikant besser (HR: 0,50; [95%-KI: 0,28; 0,88]; p = 0,017) als bei Patienten, die nach Valerio *et al.*, 2020 mit Vandetanib behandelt wurden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,48 [0,27; 0,84] p = 0,011 statistisch signifikant (Anhang 4-L, Tabelle 4-5 und Abbildung 4-5).

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten – Studie EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Valerio *et al.*, 2020, Studie 104, und Studie LIBRETTO-001 – MTC A

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben			
EXAM			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 115*)**	**Cabozantinib (EXAM) (N = 107)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	13,77 [11,00; NR]
Selpercatinib vs. Cabozantinib HR [95%-KI] p-Wert	0,14 [0,08; 0,26] p <0,001	0,14 [0,07; 0,27] p <0,001	
PFS Überlebensrate			
≥6 Monate [95%-KI]	0,98 [0,93; 0,99]	0,98 [0,91; 0,99]	0,82 [0,72; 0,89]
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,84; 0,96]	0,55 [0,42; 0,66]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,82 [0,70; 0,89]	
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 127*)**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 33)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	21,05 [11,22; 29,34]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,23 [0,13; 0,41] p <0,001	0,21 [0,11; 0,39] p <0,001	
PFS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,85; 0,96]	0,66 [0,47; 0,80]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,83 [0,74; 0,90]	0,40 [0,23; 0,57]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001b gewichtet (N = 118*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [33,12; NR]	24,94 [14,59; 33,64]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,26 [0,15; 0,45] p <0,001	0,20 [0,11; 0,37] p <0,001	
PFS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,93 [0,86; 0,97]	0,73 [0,58; 0,83]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,87 [0,77; 0,92]	0,50 [0,34; 0,65]
Valerio et. al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 119*)**	**Vandetanib (Valerio et al.) (N = 79)**
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	47,19 [24,10; NR]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,48 [0,27; 0,84] p = 0,011	0,50 [0,28; 0,88] p = 0,017	
PFS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,85; 0,96]	0,83 [0,72; 0,90]
≥24 Monate [95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,80 [0,70; 0,87]	0,65 [0,52; 0,76]

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); od.: oder; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); vs.: versus.
Die detaillierte Operationalisierung des indirekten Vergleichs befindet sich in Anhang 4-L.
* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten
** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten

Die vollständigen Ergebnisse für die indirekte Vergleiche zum progressionsfreien Überleben werden im Anhang 4-L dargestellt und in Abschnitt 4.1.2 zusammenfassend berichtet.

4.3.2.4.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (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 4-118: Operationalisierung von Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung von Tumoransprechen**
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (MTC A)	Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrate, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens, 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 Ansprechrate</u> Die objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Die objektive Ansprechrate 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>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.

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung von Tumoransprechen**
	Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf: • Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. • 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>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 wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst. Das Tumoransprechen wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Zu weiteren Details siehe Tabelle 4-54 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.
Cabozantinib oder Vandetanib	
Koehler *et al.*, 2022	Das objektive Ansprechen auf die Behandlung wurde basierend auf klinischer Routine-Bildgebung in Anlehnung an RECIST 1.0 und 1.1 gemessen und in Form von Häufigkeiten und Prozentsätzen in Tabellen beschrieben. Die Behandlung und die Nachsorge der Patienten erfolgten gemäß den lokalen Praktiken der teilnehmenden Zentren. Das Behandlungsergebnis wurde vor Ort durch bildgebende Verfahren (PET/CT, CT, MRT der Leber und Knochenszintigraphie) sowie durch Messung der Serum-Calcitonin- und CEA-Spiegel alle 3 - 6 Monate beurteilt. Die klinischen Daten wurden von geschultem Personal an allen Standorten erfasst. Knochenmetastasen wurden nicht als Zielläsionen betrachtet, es sei denn, es traten nach der Behandlung neue Knochenmetastasen auf. Statistische Analysen wurden mit der R Statistical Software Version 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Microsoft Office Excel Version 16.55 wurde für zusätzliche Analysen verwendet.

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung von Tumoransprechen**
Vandetanib	
Studie 008	Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes objektives Ansprechen ein komplettes oder ein partielles Ansprechen erreichten. Das beste objektive Ansprechen wurde entsprechend den modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) radiologische Untersuchungen durchgeführt. Falls ein Patient weder ein komplettes noch ein partielles Ansprechen zeigte, wurde das Tumoransprechen gemäß den Kategorien stabile Erkrankung, progressive Erkrankung, oder nicht auswertbar eingestuft.
Studie 104	Die Parameter objektive Ansprechrate, bestes Gesamtansprechen, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden unter dem Endpunkt „Tumoransprechen“ zusammengefasst. Alle Patienten, die für den Endpunkt „Tumoransprechen“ auswertbar sind, haben zu Baseline eine messbare Erkrankung gemäß RECIST Kriterien und werden für die Auswertung herangezogen. Die objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten, bei denen ein komplettes Ansprechen oder ein teilweises Ansprechen als bestes objektives Ansprechen festgestellt wurde. Für die Bestimmung der objektiven Ansprechrate wurden die RECIST Kriterien (RECIST 1.1 für die Patienten aus der Beobachtungsstudie und RECIST 1.0 für die Patienten aus der Studie 58) zugrunde gelegt. Für das beste Gesamtansprechen sind folgende Ergebnisse möglich: komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, progressive Erkrankung, nicht auswertbar. Das Ansprechen wurde mittels Bildgebung mindestens 4 Wochen nach der initialen Messung erhoben. Das beste Gesamtansprechen wurde nach den RECIST Kriterien unabhängig davon bewertet, ob es zu einem Therapieabbruch kam. Als Krankheitskontrolle wird eine stabile Erkrankung, ein komplettes oder ein partielles Ansprechen bezeichnet. Alle verfügbaren Tumorbewertungen wurden berücksichtigt, unabhängig von der nachfolgenden Therapie und der Therapie zum Zeitpunkt der Messung. Die Dauer des Ansprechens misst den Zeitraum, für den eine erreichte Tumorantwort (komplette oder partielle Remission) bestehen bleibt. Die Dauer des Ansprechens (in Tagen) wird gemessen ab dem ersten Zeitpunkt des Ansprechens (komplett oder partiell) bis zur ersten Progression. Die Zeit bis zum Ansprechen wurde definiert als die Zeit in Tagen vom Beginn der Behandlung mit Vandetanib bis zum ersten dokumentierten Ansprechen.
(m)RECIST: (Modified) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PET: Positronenemissionstomographie; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD*: SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen, SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease).	

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 indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines 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 (Tabelle 4-112 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.

Ein Therapieeffekt der ZVT gegenüber Selpercatinib auf den Endpunkt **Tumoransprechen** wurde für die Studien/Publikationen von Koehler *et al.*, 2022, Studie 008 und Studie 104 zunächst mittels MAIC mit den Daten der LIBRETTO-001 beurteilt. Für die Studie 104 wurden zusätzlich noch die Dauer des Ansprechens sowie die Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet. Es ergaben sich aus den genannten Studien und Publikationen objektive Ansprechraten zwischen 20,00% und 41,82% (Anhang 4-L, Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-8). Es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit den ZVT (Koehler *et al.*, 2022 RR: 2,55; [95%-KI: 1,81; 4,06]; Studie 008 RR: 4,00; [95%-KI: 2,50; 12,02]; Studie 104 RR: 2,00 [95%-KI: 1,59; 2,77]). Ein weiterer indirekter Vergleich fand auch hier ungewichtet statt. Selpercatinib erzielt wiederum gleichgerichtete positive Effekte gegenüber der ZVT. Die objektiven Ansprechraten zeigen ein RR von 2,50 [1,53; 4,10] (Koehler *et al.*), 4,05 [1,97; 8,32] (Studie 008) und 1,94 [1,40; 2,67] (Studie 104) (Anhang 4-L, Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-8).

Für die Dauer des Ansprechens innerhalb der Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten eine mediane DOR von 25,72 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,66; 34,17]. Beim MAIC zeigt sich beim medianen DOR für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 [95%-KI: 0,08; 0,46]; $p < 0,001$ gegenüber einer Therapie mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Der ungewichtete Ansatz bestätigt mit einem HR von 0,27 [0,12; 0,57] $p = 0,001$ den bedeutsamen Vorteil einer Selpercatinib Therapie gegenüber Vandetanib (Anhang 4-L, Tabelle 4-9 und Abbildung 4-6). Als mediane Zeit bis zum Ansprechen wurden 5,48 Monate geschätzt [95%-KI: 2,85; 5,79] und Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, hatten ein im Median statistisch signifikant schnelleres Ansprechen auf die Therapie (HR: 2,02; [95%-KI: 1,24; 3,28]; $p = 0,005$) als Patienten, die in der Studie 104 mit Vandetanib behandelt wurden. Die Zeit bis zum Ansprechen ergibt in den ungewichteten Analysen ebenfalls ein HR von 1,99 [1,24; 3,22] $p = 0,005$ und somit einen statistisch signifikanten Vorteil unter Selpercatinib (Anhang 4-L, Tabelle 4-10 und Abbildung 4-7).

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten – Koehler *et al.*, 2022, Studie 008, Studie 104, und Studie LIBRETTO-001 – MTC A

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Tumoransprechen			
Objektive Ansprechrate			
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 34)**
Komplettes Ansprechen, n	22		0
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	19,17 [13,13; 25,32]	0,00 [0,00; 0,10]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	11,01 [0,68; 177,17]	13,59 [5,63; 11,89]	
Partielles Ansprechen, n	93		11
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26]	63,48 [57,07; 70,98]	32,35 [17,39; 50,53]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	2,02 [1,23; 3,34]	1,96 [1,38; 3,10]	
Stabile Erkrankung, n	22		18
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	13,76 [9,04; 18,23]	52,94 [35,13; 70,22]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,29 [0,18; 0,48]	0,26 [0,16; 0,39]	
Progress, n	2		5
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00]	1,97 [1,44; 3,36]	14,71 [4,95; 31,06]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,47]	0,13 [0,07; 1,25]	
Objektives Ansprechen (CR + PR), n	115		11
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	82,65 [77,67; 88,26]	32,35 [17,39; 50,53]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	2,50 [1,53; 4,10]	2,55 [1,81; 4,06]	
Krankheitskontrolle, n	137		29
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	96,42 [94,15; 99,44]	85,29 [68,94; 95,05]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [0,98; 1,31]	1,13 [1,01; 1,27]	

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Studie 008			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 82,53*)**	**Vandetanib (Studie 008) (N = 30)**
Komplettes Ansprechen, n	22		0
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	8,93 [5,21; 12,52]	0,00 [0,00; 0,12]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	9,76 [0,61; 156,52]	5,78 [2,07; 5,39]	
Partielles Ansprechen, n	93		6
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26]	71,04 [63,45; 78,98]	20,00 [7,71; 38,57]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,27 [1,59; 6,77]	3,55 [2,22; 10,33]	
Stabile Erkrankung, n	22		22
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	17,84 [11,02; 24,10]	73,33 [54,11; 87,72]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,21 [0,14; 0,33]	0,24 [0,15; 0,34]	
Progress, n	2		1
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00]	0,39 [0,03; 0,69]	3,33 [0,08; 17,22]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,42 [0,04; 4,51]	0,12 [0,01; 1,06]	
Objektives Ansprechen (CR + PR), n	115		6
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	79,96 [73,13; 87,42]	20,00 [7,71; 38,57]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,05 [1,97; 8,32]	4,00 [2,50; 12,02]	
Krankheitskontrolle, n	137		28
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	97,80 [96,23; 99,89]	93,33 [77,93; 99,18]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,03 [0,93; 1,14]	1,05 [0,97; 1,12]	
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Komplettes Ansprechen, n	22		2
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	16,87 [10,55; 22,99]	3,64 [0,44; 12,53]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,26 [1,04; 17,52]	4,64 [2,05; 8,04]	
Partielles Ansprechen, n	93		21
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26]	66,73 [59,62; 74,55]	38,18 [25,41; 52,27]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,72 [1,20; 2,45]	1,75 [1,35; 2,44]	
Stabile Erkrankung, n	22		24
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51]	14,72 [9,66; 19,59]	43,64 [30,30; 57,68]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,22; 0,58]	0,34 [0,22; 0,52]	
Progress, n	2		4
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00]	0,80 [0,15; 1,38]	7,27 [2,02; 17,59]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,19 [0,04; 1,03]	0,11 [0,01; 1,11]	
Objektives Ansprechen (CR + PR), n	115		23
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	83,60 [78,48; 88,91]	41,82 [28,65; 55,89]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,94 [1,40; 2,67]	2,00 [1,59; 2,77]	
Krankheitskontrolle, n	137		47
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	98,33 [97,20; 99,64]	85,45 [73,34; 93,50]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [1,01; 1,26]	1,15 [1,06; 1,26]	
Dauer des Ansprechens			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [31,28; NR]	25,72 [14,66; 34,17]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	0,27 [0,12; 0,57] p = 0,001	0,20 [0,08; 0,46] p <0,001	
DOR Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,92 [0,85; 0,96]	0,95 [0,87; 0,98]	0,80 [0,54; 0,92]
≥24 Monate [95%-KI]	0,84 [0,73; 0,90]	0,89 [0,77; 0,95]	0,62 [0,35; 0,80]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Zeit bis zum Ansprechen			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 55)**
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI]	3,45 [1,87; 3,58]	3,42 [1,87; 3,58]	5,48 [2,85; 5,79]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI] p-Wert	1,99 [1,24; 3,22] p = 0,005	2,02 [1,24; 3,28] p = 0,005	
TTR Überlebensrate			
≥6 Monate [95%-KI]	0,17 [0,10; 0,24]	0,14 [0,08; 0,22]	0,26 [0,11; 0,45]
≥12 Monate [95%-KI]	0,03 [0,01; 0,08]	0,03 [0,01; 0,08]	0,17 [0,05; 0,35]

CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); od.: oder; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RR: Relatives Risiko; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); vs.: versus.

Die detaillierte Operationalisierung des indirekten Vergleichs befindet sich in Anhang 4-L.

* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten

** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten

Die vollständigen Ergebnisse für die indirekte Vergleiche zum Endpunkt Tumoransprechen werden im Anhang 4-L dargestellt und in Abschnitt 4.1.2 zusammenfassend berichtet.

4.3.2.4.3.4 Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (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 4-120: Operationalisierung der Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (indirekte Vergleiche)

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung der Sicherheit**
Selpercatinib	
LIBRETTO-001 (MTC A)	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 sowie Grad 3, 4 und 5]). • UE unabhängig vom Schweregrad nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz ≥ 1% auftraten. • UE unabhängig vom Schweregrad nach MedDRA SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10% • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT • SUE mit einer Inzidenz ≥ 5% nach MedDRA SOC und PT. • Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach MedDRA SOC und PT. • AESI (Erkrankung der Leber [AST bzw. ALT erhöht], Erkrankung der Leber [arzneimittelbedingt], 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.
Cabozantinib	
EXAM	Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Die Sicherheitsanalyse schließt nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein, die als treatment emergent adverse events (TEAE) berichtet wurden. TEAE ist jedes Ereignis, das mit oder nach der Gabe der ersten Dosis Studienmedikation auftrat, oder ein anhaltendes Ereignis, dessen Schweregrad sich mit der ersten Dosis Studienmedikation verschlechterte. Alle TEAE, die mit der ersten Dosis oder 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, wurden erfasst. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) klassifiziert.

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung der Sicherheit**
Cabozantinib oder Vandetanib	
Koehler *et al.*, 2022	Für die Sicherheitsanalysen wurden die Häufigkeiten und Prozentsätze der unerwünschten Ereignisse in Tabellen, für die mit Cabozantinib bzw. Vandetanib behandelten Patienten, beschrieben. Die Behandlung und die Nachsorge der Patienten erfolgten gemäß den lokalen Praktiken der teilnehmenden Zentren. Statistische Analysen wurden mit der R Statistical Software Version 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Microsoft Office Excel Version 16.55 wurde für zusätzliche Analysen verwendet.
Vandetanib	
Studie 008	Im Verlauf der Studie wurde die Sicherheit kontinuierlich durch Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß CTCAE Version 3.0 eingestuft. Folgende Auswertungen wurden durchgeführt: • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Gesamtrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 • AESI (Hypertonie) jeweils gesamt und nach Schweregrad (CTCAE-Grad ≥ 3)
Studie 104	Unerwünschte Ereignisse wurden für die prospektive Kohorte während der Studie erfasst. Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit Hilfe des MedDRA Version 22.1 erfasst und kodiert (nach LLT, PT, HLT sowie HLGT). Definition *Unerwünschte Ereignisse*: • Jegliches UE, das während oder nach der Behandlung auftrat. • Jegliches bestehende UE, das sich während oder nach der Behandlung im Schweregrad verschlechtert hat. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*: • die zum Tod führten, • die lebensbedrohlich waren, • eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten, • zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung/Unfähigkeit führten, • eine kongenitale Anomalie/Geburtsschaden waren oder • medizinisch wichtige Ereignisse waren. Folgende Auswertungen wurden durchgeführt: • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate schwerer UE mit CTCAE Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche wegen UE • AESI (QT-Intervall Verlängerung) • AESI (Hypertonie, Erkrankung der Leber [AST bzw. ALT erhöht]) gesamt

Therapie Studie/ Referenz	**Operationalisierung der Sicherheit**
Valerio *et al.*, 2020	Die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte mittels Erhebung unerwünschter Ereignisse. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden gemäß CTCAE Version 4.0 hinsichtlich ihres Schweregrades bewertet. Folgende Auswertungen wurden durchgeführt: • AESI (Hypertonie, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert) gesamt
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLGT: High-Level Group Term; HLT: High-Level Term; LLT: Lower-Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus verschiedenen Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die Unsicherheit der Ergebnisse eines 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 (Tabelle 4-112 in Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

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

Zur Betrachtung der **Sicherheit** wurden mittels indirekter Vergleiche die Daten der Endpunkte UE, SUE und die Therapieabbrüche aufgrund von UE von der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien EXAM, Studie 104 sowie Studie 008 verglichen. Die AESI aus der Studie LIBRETTO-001 konnten mit Valerio *et al.*, 2020, mit der Studie 104 sowie der Studie 008 und Therapieabbrüche mit Koehler *et al.*, 2022 verglichen werden.

Bei den UE wurden Raten von 98,44% bis 100% bei einer Behandlung mit einer ZVT ermittelt, bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren es zwischen 39,06% und 81,13% und bei den SUE zwischen 31,25% und 47,17% (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14). Bei den UE-Raten zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Selpercatinib oder ZVT. Für die schweren UE mittels MAIC und den ungewichteten Analysen zeigt sich in der Studie 104 ein Nachteil einer Selpercatinib-Therapie (RR: 1,61 [95%-KI: 1,27; 2,20] bzw. RR:

1,75 [1,26; 2,42]) gegenüber der ZVT. Demgegenüber steht jedoch ein Vorteil mittels MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen beim Vergleich mit Studie 008 und der Studie EXAM (Studie 008: RR: 0,74 [95%-KI: 0,61; 0,91] bzw. RR: 0,85 [0,69; 1,05]; EXAM: RR: 0,83 [95%-KI: 0,73; 0,95] bzw. RR: 0,84 [0,73; 0,97]). SUE treten in Studie 104 unter Selpercatinib und der ZVT gleich häufig auf. Es zeigt sich auch kein Unterschied in den verschiedenen indirekten Vergleichen (RR: 1,03 [95%-KI: 0,73; 1,48] bzw. RR: 1,15 [0,75; 1,76]). In Studie 008 sowie EXAM zeigt Selpercatinib einen Vorteil gegenüber der ZVT (Studie 008: RR: 0,84 [95%-KI: 0,54; 1,39] bzw. RR: 0,98 [0,58; 1,65]; EXAM: RR: 0,85 [95%-KI: 0,64; 1,08] bzw. RR: 0,76 [0,57; 1,03]) (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14).

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lag die Rate zwischen 15,63% und 25,00% und es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib gegenüber der Therapie mit den ZVT (EXAM: RR: 0,35 [95%-KI: 0,13; 0,65]; Koehler *et al.* 2022: RR: 0,21 [95%-KI: 0,09; 0,45]; Studie 008: RR: 0,25 [95%-KI: 0,07; 0,60]; Studie 104: RR: 0,23 [95%-KI: 0,09; 0,50]). Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete Effekt von Selpercatinib (EXAM: RR: 0,35 [0,16; 0,78]; Koehler *et al.*, 2022: RR: 0,23 [0,09; 0,54]; Studie 008: RR: 0,24 [0,09; 0,61]; Studie 104: 0,36 [0,15; 0,87]) gegenüber der ZVT (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-15).

Beim Vergleich der AESI Hypertonie jeglichen Schweregrads, Hypertonie Schweregrad 3/4, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, AST erhöht und ALT erhöht, zeigt Selpercatinib einen Nachteil im MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen gegenüber der ZVT (Anhang 4-L, Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13). Diese AESI sind jedoch gut beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Medikation können sich die Patienten erholen und später mit der Behandlung fortzufahren.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Unerwünschte Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Studie 008, Studie 104, Valerio *et al.*, 2020, und Studie LIBRETTO-001 – MTC A

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25[**])**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	142		63
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	98,44 [91,60; 99,96]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,02 [0,98; 1,06]	1,02 [0,99; 1,04]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n	97		25

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25[**])**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86]	63,02 [55,97; 70,75]	39,06 [27,10; 52,07]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,75 [1,26; 2,42]	1,61 [1,27; 2,20]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n	51		20
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	32,05 [24,70; 38,79]	31,25 [20,24; 44,06]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,15 [0,75; 1,76]	1,03 [0,73; 1,48]	
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		10
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	3,61 [1,33; 5,49]	15,63 [7,76; 26,86]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,15; 0,87]	0,23 [0,09; 0,50]	
Studie 008			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 82,53[**])**	**Vandetanib (Studie 008) (N = 30)**
Unerwünschte Ereignisse, n	142		30
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [88,43; 100,00]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,01 [0,97; 1,06]	1,01 [0,99; 1,03]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n	97		24
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86]	59,40 [50,71; 67,89]	80,00 [61,43; 92,29]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,85 [0,69; 1,05]	0,74 [0,61; 0,91]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n	51		11
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	30,93 [23,42; 38,52]	36,67 [19,93; 56,14]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,98 [0,58; 1,65]	0,84 [0,54; 1,39]	
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		7
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,76 [1,53; 9,14]	23,33 [9,93; 42,28]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25[**])**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,24 [0,09; 0,61]	0,25 [0,07; 0,60]	
EXAM			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 88,78[**])**	**Cabozantinib (EXAM) (N = 106)**
Unerwünschte Ereignisse, n	142		106
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [96,58; 100,00]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	1,00 [0,99; 1,02]	1,00 [0,99; 1,01]	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n	97		86
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86]	67,73 [60,44; 75,70]	81,13 [72,38; 88,08]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,84 [0,73; 0,97]	0,83 [0,73; 0,95]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n	51		50
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	40,00 [31,12; 48,47]	47,17 [37,40; 57,11]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,76 [0,57; 1,03]	0,85 [0,64; 1,08]	
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		17
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,55 [2,15; 8,36]	16,04 [9,63; 24,43]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,35 [0,16; 0,78]	0,35 [0,13; 0,65]	
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118[**])**	**Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 36)**
Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n	8		9
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,28 [2,08; 8,07]	25,00 [12,12; 42,20]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25[**])**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,23 [0,09; 0,54]	0,21 [0,09; 0,45]	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25[**])**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		15
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	44,35 [37,08; 51,66]	23,44 [13,75; 35,69]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,07 [1,29; 3,33]	1,89 [1,36; 3,00]	
AST erhöht, n	58		7
Rate, % [95%-KI]	40,85 [32,68; 49,40]	36,83 [30,08; 44,16]	10,94 [4,51; 21,25]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,73 [1,81; 7,72]	3,37 [2,03; 7,86]	
ALT erhöht, n	53		7
Rate, % [95%-KI]	37,32 [29,36; 45,83]	32,81 [26,74; 39,74]	10,94 [4,51; 21,25]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,41 [1,64; 7,09]	3,00 [1,85; 7,26]	
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n	32		11
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30]	17,32 [12,17; 22,44]	17,19 [8,90; 28,68]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,31 [0,71; 2,43]	1,01 [0,61; 1,83]	
Studie 008			
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		10
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	45,13 [37,27; 53,73]	33,33 [17,29; 52,81]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,46 [0,86; 2,49]	1,35 [0,91; 2,26]	
Hypertonie Schweregrad 3/4, n	36		3
Rate, % [95%-KI]	25,35 [18,43; 33,33]	17,73 [12,36; 23,40]	10,00 [2,11; 26,53]

Endpunkt **Studie/Referenz** **Zielgröße**	**Ergebnis, Teilpopulation MTC A**		
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)			
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25**)**	**Vandetanib (Studie 104) (N = 64)**
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,54 [0,84; 7,69]	1,77 [0,90; 4,24]	
Valerio et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	**Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 106,12**)**	**Vandetanib (Valerio et al.) (N = 79)**
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		21
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	43,04 [36,28; 49,69]	26,58 [17,27; 37,72]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,83 [1,22; 2,74]	1,62 [1,19; 2,38]	
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n	32		3
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30]	21,85 [15,48; 27,64]	3,80 [0,79; 10,70]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	5,93 [1,88; 18,76]	5,75 [2,92; 12,79]	

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; od.: oder; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

Die detaillierte Operationalisierung des indirekten Vergleichs befindet sich in Anhang 4-L.

* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten

** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten

Die vollständigen Ergebnisse für die indirekte Vergleiche zum Endpunkt Sicherheit werden im Anhang 4-L dargestellt und in Abschnitt 4.1.2 zusammenfassend berichtet.

4.3.2.4.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

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

Für den dargestellten indirekten Vergleiche werden keine Subgruppenanalyse dargestellt.

Die zur Verfügung stehenden Quellen der Studien mit der ZVT, welche für die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden, berichten keine gesonderten Subgruppenanalysen. Werden Subgruppenanalysen berichtet, dann können daraus lediglich die Daten der Teilpopulation entnommen werden, die eine RET-Alteration (RET-Fusion oder RET-Mutation) aufweisen. Für diese Teilpopulation werden dann keine weiteren Subgruppenanalysen mehr berichtet.

4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (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).

Tabelle 4-122: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

Studie	**verfügbare Quellen**		
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
LIBRETTO-001	[5]	[9-11]	[12-14]
Cabozantinib			
EXAM	nein	[15; 16]	[18-25]
Vandetanib			
Studie 008	nein	[26; 27]	[28-30]
Studie 104	nein	[31-33]	[34; 35]
Valerio *et al.*, 2020	nein	nein	[36]
Cabozantinib oder Vandetanib			
Koehler *et al.*, 2022	nein	nein	[37; 38]

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, [2]).

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 MTC und RET-Mutation 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.

Indirekte Vergleiche (Teilpopulation MTC A)

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 indirekten Vergleichen ohne Adjustierung über einen Brückenkomparator 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 das betrachtete Patientenkollektiv der erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit MKI* (MTC A), die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit der vom G-BA benannten ZVT zu vergleichen.

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-mutierten MTC 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 MTC A 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 sowohl für ungewichtete als auch matching-adjustierte indirekte Vergleiche von Selpercatinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen (Abschnitt 4.3.2.4).

Die nachfolgende Tabelle 4-123 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy und Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	**Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)**
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	99,3 [94,9; 99,9]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	95,0 [89,0; 97,7]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	91,0 [84,7; 94,8]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	81,1 [72,4; 87,3]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate (CR+PR), n (%) [95%-KI]	115 (81,0) [73,6; 87,1]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI][a]	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI][a]	3,45 [1,87; 3,58]
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen [b]	
Fatigue (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	37 (32,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	19 (16,5)
Schmerzen (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	32 (27,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (5,2)
Übelkeit und Erbrechen (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (14,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (3,5)
Dyspnoe (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (14,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	14 (12,2)
Schlaflosigkeit (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	24 (20,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	9 (7,8)
Appetitverlust (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (19,1)

Endpunkt	**Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)**
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (7,0)
Verstopfung (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (7,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	16 (13,9)
Diarrhö (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	57 (49,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (6,1)
Diarrhö nach Bowel Diaries (N' = 68)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö (Monate) [95%-KI]	0,26 [0,26; 0,36]
Mediane Dauer der Verbesserung (Monate) [95%-KI]	25,63 [9,23; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [7,39; NE]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus [b]	
Globaler Gesundheitsstatus (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	28 (24,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	11 (9,6)
Physische Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (12,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	17 (14,8)
Emotionale Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	23 (20,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (7,0)
Rollenfunktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (19,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	13 (11,3)
Kognitive Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	23 (20,0)
Soziale Funktion (N' = 115)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	33 (28,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (8,7)
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	142 (100)

Endpunkt	**Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)**
CTCAE-Grad < 3, n (%)	45 (31,7)
CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	97 (68,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	51 (35,9)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	8 (5,6)
Therapiebezogener[c] Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	6 (4,2)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	65 (45,8)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	96 (67,6)
Überempfindlichkeit, n (%)	6 (4,2)
Hypertonie, n (%)	69 (48,6)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	32 (22,5)

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 Subpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); 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.

a: bezogen auf die Responder.

b: MID von 10 Punkten.

c: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.

Daten aus der Studie LIBRETTO-001 für erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC

Mortalität

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

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 99,3% [95%-KI: 94,9; 99,9] und die 24-Monats-Überlebensrate 95,0% [95%-KI: 89,0; 97,7]. Es verstarben bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 8 Patienten (5,6%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des PFS 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 herausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht [95%-KI: NE; NE]. Die 12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 91% [95%-KI: 84,7; 94,8], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 81,1% [95%-KI: 72,4; 87,3].

Tumoransprechen

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die ORR; 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 Ansprechrate** (CR + PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 81,0% [95%-KI: 73,6; 87,1].

Die **mediane Dauer des Ansprechens** wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die **mediane Zeit bis zum Ansprechen** betrug bei den Respondern 3,45 Monate [95%-KI: 1,87; 3,58].

Insgesamt zeigte sich für die Patienten in der Teilpopulation MTC A unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Tumoransprechrate. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend.

Symptomatik

Als weitere Komponente für die Zielgröße „Morbidität“ stehen die Ergebnisse der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Responderanalyse basierend auf einer 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 [3] (Angaben als Mittelwert und STD): Diarrhö (44,1 [39,38]), Schmerzen (25,7 [30,13]) sowie Dyspnoe (17,7 [26,24]). Die Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung von Diarrhö (49,6%; 57 Patienten), Fatigue (32,2%; 37 Patienten) sowie Schmerzen (27,8%; 32 Patienten), jeweils unter Berücksichtigung der klinischen Relevanzschwellen. Von einer anhaltenden Verschlechterung berichten 19 Patienten (16,5%) bei der Symptomskala Fatigue. Zu Beginn der Behandlung berichtete etwa 32% 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. Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 16,6 Monaten erreicht.

Diarrhö gemäß Bowel Diary

Das Auftreten von Diarrhö ist ein typisches Symptom des fortgeschrittenen MTC. Im Rahmen der LIBRETTO-001 Studie wird das Auftreten von Durchfällen für Patienten mit fortgeschrittenem MTC zusätzlich zum EORTC mittels des patientenberichteten Bowel Diary erhoben. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des standardisierten und validierten Fragebogens STIDAT. Knapp 92% der Patienten erreichten eine Verbesserung der Diarrhö (im Vergleich zu 39% der Patienten mit einer Verschlechterung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei nur 0,26 Monaten [95%-KI: 0,26; 0,36]. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde nicht erreicht [95%-KI: 7,39; NE].

In der Gesamtschau zeigten die meisten Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib zumindest eine stabile Symptomatik über alle Symptomskalen. Insbesondere die Symptome Diarrhö, Schmerzen und Dyspnoe, die zu Baseline eine klinische relevante Beeinträchtigung für die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger *et al.* 2020 [3] 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 keine der Symptomskalen eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den skalenspezifischen Grenzwerten (EORTC QLQ-C30) für eine klinische Relevanz nach Giesinger *et al.*, 2020 [3].

Über 24% der Patienten zeigte eine anhaltende Verbesserung beim globalen Gesundheitsstatus und ungefähr 29% der Patienten bei der sozialen Funktion sowie 20% der Patienten bei der emotionalen Funktion.

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

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-mutierten MTC 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 und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 142 Patienten mindestens ein UE auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem MTC wider. Die drei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC gemäß MedDRA waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es hatten 97 Patienten (68,3%) ein UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Bei 51 Patienten (35,9%) traten SUE auf; die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 8 Patienten (5,6%) jedoch sehr gering.

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

Das AESI „AST bzw. ALT erhöht“ trat bei fast 46% der Patienten auf (45,8%; 65 Patienten), bei den meisten Patienten (32,4%, 46 Patienten) waren die Beschwerden mild oder moderat, bei 19 Patienten (13,4%) waren sie schwer. Bei nur einem Patienten (0,7%) war das AESI schwerwiegend und es kam zu keinem 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 6,1 Wochen [ALT] bzw. 6,7 Wochen [AST]) [4]. 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 (arzneimittelbedingt, AESI)

Ungefähr zwei Drittel der Patienten hatte eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber (67,6%; 96 Patienten), diese war bei den meisten Patienten (51,4%, 73 Patienten) von milder oder moderater Ausprägung. Bei 23 Patienten (16,2%) war die Ausprägung schwer, nur 4 Patienten (2,8%) hatten ein schwerwiegendes Ereignis und 2 Patienten (1,4%) brachen die Behandlung aufgrund dieses AESI ab. Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen-Spiegel

waren Strategien zur Dosismodifikation effektiv bei der Behandlung einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit im Rahmen der Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich lediglich bei 6 Patienten (4,2%). Die Ausprägung der Reaktion war mild oder moderat bei 5 Patienten (3,5%) und schwer bei einem Patienten (0,7%). Nur je 1 Patient (0,7%) hatte ein schwerwiegendes Ereignis oder brach die Behandlung aufgrund dieses AESI ab.

Im Rahmen der Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 wurde festgestellt, dass das AESI „mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehende Arzneimittelüberempfindlichkeit“ zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftrat (im Median nach 5,2 Wochen, MTC A Safety Analysis Set) [4]. 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 [5]). Insgesamt brach nur ein Patient die Behandlung aufgrund einer Arzneimittelüberempfindlichkeit vollständig ab. Das AESI war in der Regel durch eine Unterbrechung der Behandlung, die Gabe von Steroiden und eine langsame Dosissteigerung von Selpercatinib zu kontrollieren [6]).

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 69 Patienten (48,6%). Dabei trat die Ausprägung mild oder moderat (25,4%, 36 Patienten) ungefähr genauso häufig auf wie die schwere Hypertonie (23,2%, 33 Patienten). Es trat bei einem Patienten (0,7%) eine schwerwiegende Hypertonie auf, und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund von 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 [7]. Eine Hypertonie ist einfach zu überwachen und medikamentös zu behandeln.

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 32 Patienten (22,5%) auf. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten (19%, 27 Patienten) war die Verlängerung des QT-Intervalls von milder oder moderater, bei 5 Patienten (3,5%) von schwerer Ausprägung. Behandlungsabbrüche aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls traten nicht auf, ein Patient (0,7%) erlitt ein schwerwiegendes Ereignis.

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 Torsade 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 niedrig gradig und gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-001 gut vertragen.

Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Studie. In Ergänzung der Daten aus der Zulassungsstudie werden die Ergebnisse indirekter Vergleiche beschrieben, die die beste verfügbare Evidenz von Selpercatinib mit der ZVT darstellen. Um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Studien adäquat zu berücksichtigen, wurde hierbei zusätzlich der Ansatz MAIC angewandt. Eine ausführliche Beschreibung zur Methodik des MAIC findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Für den MAIC wurden folgende relevanten demografischen wie krankheitsspezifischen Confounder berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Baseline ECOG-PS
- MKI-Vorbehandlung
- Ethnie
- M918T-Mutation

Sowohl der ungewichtete als auch der matching-adjustierte indirekte Vergleich für Patienten der Patientenpopulation MTC A deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Selpercatinib signifikante bis hin zu dramatischen Vorteilen gegenüber einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zeigt. In Bezug auf die Sicherheit führt Selpercatinib zu weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE als eine Therapie mit einem der MKI.

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben zwischen einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib (Publikation Koehler *et al.*, 2022) und Selpercatinib (Studie LIBRETTO-001) wurde unter anderem mittels MAIC bewertet. Aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten konnte für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 ein medianes Gesamtüberleben von 53,36 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 28,11; 134,00]. Für die Studie LIBRETTO-001 wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,94; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Dies zeigt sich auch weiterhin nach 24 Monaten und die Überlebensrate unter Selpercatinib beträgt 0,96 [0,90; 0,99] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT. Beim MAIC zeigt sich beim Gesamtüberleben für Selpercatinib somit ein signifikant vorteilhaftes HR von 0,19 [95%-KI: 0,07; 0,49]; p = 0,001 gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib mit dramatischem Effekt, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das Gesamtüberleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,20 [0,08; 0,50] p = 0,001 dramatisch (Anhang 4-L, Tabelle 4-1 und Abbildung 4-1). Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,95; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Die 24-Monats-Überlebensrate beträgt unter Selpercatinib 0,95 [0,89; 0,98] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT.

Für das **progressionsfreie Überleben** wurde die Daten der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien/Publikationen EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Studie 104 und Valerio *et al.*, 2020 verglichen. Bei der Studie LIBRETTO-001 wurde ein medianes PFS von den Patienten der Teilpopulation MTC A noch nicht erreicht. Die Patienten der Studie EXAM hatten ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 13,77 Monaten [95%-KI: 11,00; NR (nicht erreicht)]. Der MAIC-Vergleich der Studie LIBRETTO-001 mit der Studie EXAM (Cabozantinib) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (HR: 0,14; [95%-KI: 0,07; 0,27]; p < 0,001). Dieser Effekt ist im Ausmaß ebenfalls dramatisch und kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich auch hier gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,14 [0,08; 0,26] p < 0,001 dramatisch (Anhang 4-L,Tabelle 4-2 und Abbildung 4-2).
Für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 konnte aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 21,05 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 11,22; 29,34]. Auch hier zeigt sich beim medianen PFS ein signifikanter und im Ausmaß bedeutsamer Vorteil für Selpercatinib (HR: 0,21; [95%-KI: 0,11; 0,39]; p < 0,001) gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. Der ungewichtete Ansatz bestätigt die Robustheit der Ergebnisse von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben zeigt auch hier mit einem HR von 0,23 [0,13; 0,41] p < 0,001 eine bedeutsame Verbesserung unter Selpercatinib (Anhang 4-L, Tabelle 4-3 und Abbildung 4-3).
Für die Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes progressionsfreies Überleben von 24,94 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,59; 33,64]. Beim

MAIC mit der Studie 104 zeigt sich beim medianen PFS für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 ([95%-KI: 0,11; 0,37]; p < 0,001) gegenüber einer Behandlung mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Demgegenüber ergibt der ungewichtete Ansatz ein ebenfalls bedeutsam verbessertes HR von 0,26 [0,15; 0,45] p < 0,001 (Anhang 4-L, Tabelle 4-4 und Abbildung 4-4).
Für Valerio *et al.*, 2020 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 47,19 Monaten ermittelt [95%-KI: 24,10; NR]. Das HR für Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, war statistisch signifikant besser (HR: 0,50; [95%-KI: 0,28; 0,88]; p = 0,017) als bei Patienten, die nach Valerio *et al.*, 2020 mit Vandetanib behandelt wurden. Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete positive Effekte von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Das progressionsfreie Überleben verbessert sich ebenfalls mit einem HR von 0,48 [0,27; 0,84] p = 0,011 statistisch signifikant (Anhang 4-L, Tabelle 4-5 und Abbildung 4-5).

Ein Therapieeffekt der ZVT gegenüber Selpercatinib auf den Endpunkt **Tumoransprechen** wurde für die Studien/Publikationen von Koehler *et al.*, 2022, Studie 008 und Studie 104 zunächst mittels MAIC mit den Daten der LIBRETTO-001 beurteilt. Für die Studie 104 wurden zusätzlich noch die Dauer des Ansprechens sowie die Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet. Es ergaben sich aus den genannten Studien und Publikationen objektive Ansprechraten zwischen 20,00% und 41,82% (Anhang 4-L, Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-8). Es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit den ZVT (Koehler *et al.*, 2022 RR: 2,55; [95%-KI: 1,81; 4,06]; Studie 008 RR: 4,00; [95%-KI: 2,50; 12,02]; Studie 104 RR: 2,00 [95%-KI: 1,59; 2,77]). Ein weiterer indirekter Vergleich fand auch hier ungewichtet statt. Selpercatinib erzielt wiederum gleichgerichtete positive Effekte gegenüber der ZVT. Die objektiven Ansprechraten zeigen ein RR von 2,50 [1,53; 4,10] (Koehler *et al.*), 4,05 [1,97; 8,32] (Studie 008) und 1,94 [1,40; 2,67] (Studie 104) (Anhang 4-L, Tabelle 4-6 bis Tabelle 4-8).

Für die Dauer des Ansprechens innerhalb der Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten eine mediane DOR von 25,72 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,66; 34,17]. Beim MAIC zeigt sich beim medianen DOR für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes und im Ausmaß dramatisches HR von 0,20 [95%-KI: 0,08; 0,46]; p < 0,001 gegenüber einer Therapie mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. Der ungewichtete Ansatz bestätigt mit einem HR von 0,27 [0,12; 0,57] p = 0,001 den bedeutsamen Vorteil einer Selpercatinib Therapie gegenüber Vandetanib (Anhang 4-L, Tabelle 4-9 und Abbildung 4-6). Als mediane Zeit bis zum Ansprechen wurden 5,48 Monate geschätzt [95%-KI: 2,85; 5,79] und Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, hatten ein im Median statistisch signifikant schnelleres Ansprechen auf die Therapie (HR: 2,02; [95%-KI: 1,24; 3,28]; p = 0,005) als Patienten, die in der Studie 104 mit Vandetanib behandelt wurden. Die Zeit bis zum Ansprechen ergibt in den ungewichteten Analysen ebenfalls ein HR von 1,99 [1,24; 3,22] p = 0,005 und somit einen statistisch signifikanten Vorteil unter Selpercatinib (Anhang 4-L, Tabelle 4-10 und Abbildung 4-7).

Zur Betrachtung der **Sicherheit** wurden mittels indirekter Vergleiche die Daten der Endpunkte UE, SUE und die Therapieabbrüche aufgrund von UE von der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien EXAM, Studie 104 sowie Studie 008 verglichen. Die AESI aus der Studie LIBRETTO-001 konnten mit Valerio *et al.*, 2020, mit der Studie 104 sowie der Studie 008 und Therapieabbrüche mit Koehler *et al.*, 2022 verglichen werden.

Bei den UE wurden Raten von 98,44% bis 100% bei einer Behandlung mit einer ZVT ermittelt, bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren es zwischen 39,06% und 81,13% und bei den SUE zwischen 31,25% und 47,17% (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14). Bei den UE-Raten zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Selpercatinib oder ZVT. Für die schweren UE mittels MAIC und den ungewichteten Analysen zeigt sich in der Studie 104 ein Nachteil einer Selpercatinib-Therapie (RR: 1,61 [95%-KI: 1,27; 2,20] bzw. RR: 1,75 [1,26; 2,42]) gegenüber der ZVT. Demgegenüber steht jedoch ein Vorteil mittels MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen beim Vergleich mit Studie 008 und der Studie EXAM (Studie 008: RR: 0,74 [95%-KI: 0,61; 0,91] bzw. RR: 0,85 [0,69; 1,05]; EXAM: RR: 0,83 [95%-KI: 0,73; 0,95] bzw. RR: 0,84 [0,73; 0,97]). SUE treten in Studie 104 unter Selpercatinib und der ZVT gleich häufig auf. Es zeigt sich auch kein Unterschied in den verschiedenen indirekten Vergleichen (RR: 1,03 [95%-KI: 0,73; 1,48] bzw. RR: 1,15 [0,75; 1,76]). In Studie 008 sowie EXAM zeigt Selpercatinib einen Vorteil gegenüber der ZVT (Studie 008: RR: 0,84 [95%-KI: 0,54; 1,39] bzw. RR: 0,98 [0,58; 1,65]; EXAM: RR: 0,85 [95%-KI: 0,64; 1,08] bzw. RR: 0,76 [0,57; 1,03]) (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-14).

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lag die Rate zwischen 15,63% und 25,00% und es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib gegenüber der Therapie mit den ZVT (EXAM: RR: 0,35 [95%-KI: 0,13; 0,65]; Koehler *et al.* 2022: RR: 0,21 [95%-KI: 0,09; 0,45]; Studie 008: RR: 0,25 [95%-KI: 0,07; 0,60]; Studie 104: RR: 0,23 [95%-KI: 0,09; 0,50]). Basierend auf dem ungewichteten Ansatz ergeben sich gleichgerichtete Effekt von Selpercatinib (EXAM: RR: 0,35 [0,16; 0,78]; Koehler *et al.*, 2022: RR: 0,23 [0,09; 0,54]; Studie 008: RR: 0,24 [0,09; 0,61]; Studie 104: 0,36 [0,15; 0,87]) gegenüber der ZVT (Anhang 4-L, Tabelle 4-12 bis Tabelle 4-15).

Beim Vergleich der AESI Hypertonie jeglichen Schweregrads, Hypertonie Schweregrad 3/4, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, AST erhöht und ALT erhöht, zeigt Selpercatinib einen Nachteil im MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen gegenüber der ZVT (Anhang 4-L, Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13). Diese AESI sind jedoch gut beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Medikation können sich die Patienten erholen und später mit der Behandlung fortzufahren.

Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Selpercatinib bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC

Die Prognose beim MTC hängt vom Zeitpunkt der Diagnose ab. In etwa 35 – 50% der Fälle hat der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, die Prognose für Patientinnen und Patienten ist damit deutlich schlechter [39]. MTC-Patientinnen und

Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die somatische Form gilt [40].

Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Patientenpopulation MTC A war Selpercatinib für bereits mit Cabozantinib und Vandetanib vorbehandelte Patienten zugelassen.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorherige MKI-Therapie* (MTC A) zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12-Monats-Überlebensrate von 99,3%, auch die 24-Monats-Überlebensrate von 95,0% bewegte sich auf einem hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichten die Rate des progressionsfreien Überlebens (91,0% zu 12 Monaten und 81,1% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens, die im Median noch nicht erreicht wurde, 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 (81,0%) wider. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate von einem langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt (mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht mit einer Rate der Dauer des Ansprechens ≥ 24 Monate von 83,7%, beide Angaben für Responder).

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 häufig durch die Erkrankung bedingte und für Patienten im Alltag sehr belastende Diarrhö, dessen Verbesserung in einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität resultiert als auch der Schmerzen und der Fatigue. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und selten auftretende therapiebedingte Behandlungsabbrüche. Dies ist darin begründet, dass die beobachteten UE gut handhabbar und für den Patienten wenig belastend sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.

Die matching-adjustierten sowie ungewichteten indirekten Vergleiche für Patienten der Patientenpopulation MTC A zeigen, dass eine Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben signifikante Vorteile mit dramatischem Effekt hat, der nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden kann. Darüber hinaus liegen hinsichtlich des Tumoransprechens und dem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von UE signifikante Vorteile einer Selpercatinib Therapie vor.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Mutationen bei MTC und der Schwere der Erkrankung wird bei der

Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich der indirekten Vergleiche für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen** beansprucht.

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 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
MTC A: Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen
MTC B: Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *nach vorangegangener Therapie mit Multikinase-Inhibitoren*	Der Zusatznutzen wurde bereits vom G-BA bewertet: Nicht belegt. (Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen)[a]
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection a: Für diese Teilpopulationen MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022 B 107) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Type 2 Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulationen MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.	

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 die Punktmutationen im RET-Gen und Indels (Insertionen und Deletionen) [130], die ebenfalls zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase führen und die andere Signalmoleküle kodieren. Die RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome eine zentrale Rolle [131]. 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 MTC mit RET-Mutation dar.

Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 wurden für das vorliegende Modul 4B zudem ein ungewichteter und ein matching-adjustierter indirekter Vergleich 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 prospektive und retrospektive Studien, die Patienten mit MTC und RET-Mutation betrachten, identifiziert werden. Bei diesen 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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-107 vom 13. Juli 2022.

2. 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 19. Mai 2022 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 - in Kraft getreten am 17. August 2022. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.

3. 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.

4. Lilly Research Laboratories - Eli Lilly and Company Indianapolis - Indiana - USA 2022. 2.5. Clinical Overview - RETSEVMO (Selpercatinib) RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (Approval Date: 24-Mar-2022).

5. Eli Lilly and Company 2022. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (MTC; DCO 15-Jun-2021) - (Approval Date: 24-Mar-2022 GMT).

6. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: September 2022.

7. 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.

8. Raue, F., Kotzerke, J., Reinwein, D., Schröder, S., Röher, H., Deckart, H., Höfer, R., Ritter, M., Seif, F. & Buhr, H. 1993. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *The clinical investigator,* 71**,** 7-12.

9. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2017. A Study of LOXO-292 in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer - Nct03157128. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128.

10. EUCTR Registereintrag 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.

11. ICTRP Registereintrag 2017. A Study of LOXO-292 in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer - Nct03157128. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157128.

12. 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*.

13. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H., Lorch, J., Worden, F., Brose, M., Patel, J., Leboulleux, S., Godbert, Y., Barlesi, F., Morris, J. C., Owonikoko, T. K., Tan, D. S. W., Gautschi, O., Weiss, J., de la Fouchardière, C., Burkard, M. E., Laskin, J., Taylor, M. H., Kroiss, M., Medioni, J., Goldman, J. W., Bauer, T. M., Levy, B., Zhu, V. W., Lakhani, N., Moreno, V., Ebata, K., Nguyen, M., Heirich, D., Zhu, E. Y., Huang, X., Yang, L., Kherani, J., Rothenberg, S. M., Drilon, A., Subbiah, V., Shah, M. H. & Cabanillas, M. E. 2020. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *The New England journal of medicine,* 383**,** 825-35.

14. Tsang, V., Gill, A., Gild, M., Lurie, B., Blumer, L., Siddall, R., Clifton-Bligh, R. & Robinson, B. 2022. Selpercatinib Treatment of RET-Mutated Thyroid Cancers Is Associated With Gastrointestinal Adverse Effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism***,** dgac337.

15. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (EXAM). https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730.

16. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Registereintrag 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730.

17. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Registereintrag 2008. PER-113-09 - Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-113-09.

18. Elisei, R., Schlumberger, M. J., Müller, S. P., Schöffski, P., Brose, M. S., Shah, M. H., Licitra, L., Jarzab, B., Medvedev, V., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L. J., Ali, H., Hessel, C., Yaron, Y., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. I. 2013. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 31**,** 3639-46.

19. Kurzrock, R., Sherman, S. I., Ball, D. W., Forastiere, A. A., Cohen, R. B., Mehra, R., Pfister, D. G., Cohen, E. E. W., Janisch, L., Nauling, F., Hong, D. S., Ng, C. S., Ye, L.,

Gagel, R. F., Frye, J., Müller, T., Ratain, M. J. & Salgia, R. 2011. Activity of XL184 (Cabozantinib), an Oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology,* 29**,** 2660-6.

20. Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,* 28**,** 2813-9.

21. Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E. W., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer,* 122**,** 3856-64.

22. IPSEN Pharma GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cabozantinib (COMETRIQ®) - IPSEN Pharma GmbH - Modul 4 A - Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4924/2021_06_30_Modul4A_Cabozantinib.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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: Cabozantinib - Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4926/2021-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cabozantinib_D-698.pdf.

24. Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cabozantinib (Cometriq®) - Swedish Orphan Biovitrum GmbH - Modul 4 A - „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms“ - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-579/2014-07-21_Modul4A_Cabozantinib.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Cabozantinib - Datum der Veröffentlichung: 3. November 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-572/Nutzenbewertung_G-BA.pdf.

26. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2004. Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098345.

27. ICTRP Registereintrag 2004. An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or

Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098345.

28. Wells, S. A., Gosnell, J. E., Gagel, R. F., Moley, J., Pfister, D., Sosa, J. A., Skinner, M., Krebs, A., Vasselli, J. & Schlumberger, M. 2010. Vandetanib for the Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28**,** 767-72.

29. AstraZeneca GmbH 2013. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) - AstraZeneca GmbH - Modul 4 A - Medulläres Schilddrüsenkarzinom - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. IQWiG-Berichte – Nr. 169 - Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A13-09 - Version: 1.0). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

31. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2013. Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET -/+ Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer (Caprelsa104). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945762.

32. ICTRP Registereintrag 2014. European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer - Caprelsa104. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005565.

33. ICTRP Registereintrag 2013. European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945762.

34. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) - Sanofi-Aventis Deutschland GmbH - Modul 4 A - Medulläres Schilddrüsenkarzinom - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5142/2021_09_30_Modul4A_Vandetanib.pdf.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1261 - Vandetanib - (medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) - Dossierbewertung (Auftrag: A-21-127 - Version: 1.0). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5143/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vandetanib_D-738.pdf.

36. Valerio, L., Bottici, V., Matrone, A., Piaggi, P., Viola, D., Cappagli, V., Agate, L., Molinaro, E., Ciampi, R., Tacito, A., Ramone, T., Romei, C. & Elisei, R. 2020. Medullary thyroid cancer treated with vandetanib: predictors of a longer and durable response. *Endocrine-Related Cancer,* 27**,** 97-110.

37. Koehler, V. F., Adam, P., Fuss, C. T., Jiang, L., Berg, E., Frank-Raue, K., Raue, F., Hoster, E., Knösel, T., Schildhaus, H.-U., Negele, T., Siebolts, U., Lorenz, K., Allelein, S., Schott, M., Spitzweg, C. & Kroiss, M. 2022. Treatment of RET-Positive Advanced Medullary Thyroid Cancer with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors—A Retrospective Multi-Center Registry Analysis. *Cancers,* 14.

38. Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU - Medizinische Fakultät - Institut für medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie - IBE 2022. Impact of RET mutations on clinical outcomes in patients with medullary thyroid cancer and treatment with the multityrosine kinase inhibitors Cabozantinib and Vandetanib - a retrospective multi-center registry analysis.

39. Hadoux, J., Pacini, F., Tuttle, R. M. & Schlumberger, M. 2016. Management of advanced medullary thyroid cancer. *The lancet Diabetes & endocrinology,* 4**,** 64-71.

40. Romei, C., Casella, F., Tacito, A., Bottici, V., Valerio, L., Viola, D., Cappagli, V., Matrone, A., Ciampi, R., Piaggi, P., Ugolini, C., Torregrossa, L., Basolo, F., Materazzi, G., Vitti, P. & Elisei, R. 2016. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *Journal of medical genetics,* 53**,** 729-34.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe - zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf.

42. 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 10.3 - (Approval Date: 11-Mar-2022 GMT).

43. 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 9.3 (Approval Date: 26-Oct-2020).

44. Eli Lilly and Company 2021. LOXO-292 CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY STATISTICAL ANALYSIS PLAN RET-MUTANT MEDULLARY THYROID CANCER - Version 1 - (Approval Date: 08-Mar-2022 GMT).

45. 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.

46. 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.

47. Tappenden, P., Carroll, C., Hamilton, J., Kaltenthaler, E., Wong, R., Wadsley, J., Moss, L. & Balasubramanian, S. 2019. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment,* 23**,** 1-144.

48. Singer, S., Husson, O., Tomaszewska, I. M., Locati, L. D., Kiyota, N., Scheidemann-Wesp, U., Hofmeister, D., Winterbotham, M., Brannan, C. & Araújo, C. 2016. Quality-of-life priorities in patients with thyroid cancer: a multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study. *Thyroid,* 26**,** 1605-13.

49. Singer, S., Jordan, S., Locati, L. D., Pinto, M., Tomaszewska, I. M., Araújo, C., Hammerlid, E., Vidhubala, E., Husson, O. & Kiyota, N. 2017. The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer: phase III. *Endocrine-related cancer,* 24**,** 197-207.

50. Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., Francis, G. L., Gagel, R. F., Gharib, H., Moley, J. F., Pacini, F., Ringel, M. D. & Schlumberger, M. 2009. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid,* 19**,** 565-612.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-131 vom 12. September 2019.

61. Mann, B., Kasten, C., Hotz, H. & Buhr, H. 2000. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe,* 6**,** 651-9.

62. Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., Jarzab, B., Pacini, F. & Smit, J. 2012. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *European thyroid journal,* 1**,** 5-14.

63. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L., Newbold, K., Papotti, M. & Berruti, A. 2019. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology,* 30**,** 1856-83.

64. Lui, M., Gallo-Hershberg, D. & DeAngelis, C. 2017. Development and validation of a patient-reported questionnaire assessing systemic therapy induced diarrhea in oncology patients. *Health and quality of life outcomes,* 15**,** 249.

65. Singer, S., Lincke, T., Gamper, E., Bhaskaran, K., Schreiber, S., Hinz, A. & Schulte, T. 2011. Quality of Life in Patients with Thyroid Cancer Compared with the General Population. *Thyroid,* 22**,** 117-24.

66. Applewhite, M. K., James, B. C., Kaplan, S. P., Angelos, P., Kaplan, E. L., Grogan, R. H. & Aschebrook-Kilfoy, B. 2016. Quality of life in thyroid cancer is similar to that of other cancers with worse survival. *World journal of surgery,* 40**,** 551-61.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss - des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf.

68. Abeysinghe, S. & Wolowacz, S. 2019. Systematic Literature Reviews of Clinical Evidence to Support the Economic Evaluation of LOXO-292 - Final Protocol.

69. Ahdesmaki, O., Bull, R., Abeysinghe, S., Nangia, A. & Harold, S. 2020. Memo - Clinical Systematic Literature Review 1: Clinical Trial Evidence for Loxo-292 and Its Comparators; Clinical Systematic Literature Review 2: Prognostic and Predictive Factors and Association Between Response, Progression-Free Survival, and Overall Survival.

70. Jayakody, S., Reagh, J., Bullock, M., Aniss, A., Clifton-Bligh, R., Learoyd, D., Robinson, B., Delbridge, L., Sidhu, S. & Gill, A. 2018. Medullary thyroid carcinoma: survival analysis and evaluation of mutation-specific immunohistochemistry in detection of sporadic disease. *World Journal of Surgery,* 42**,** 1432-9.

71. Meng, K., Luo, H., Chen, H., Guo, H. & Xia, W. 2019. Prognostic value of numbers of metastatic lymph node in medullary thyroid carcinoma: a population-based study using the SEER 18 database. *Medicine,* 98.

72. Verbeek, H. H., Meijer, J. A., Zandee, W. T., Kramp, K. H., Sluiter, W. J., Smit, J. W., Kievit, J., Links, T. P. & Plukker, J. T. M. 2015. Fewer cancer reoperations for medullary thyroid cancer after initial surgery according to ATA guidelines. *Annals of Surgical Oncology,* 22**,** 1207-13.

73. Clark, J. R., Fridman, T. R., Odell, M. J., Brierley, J., Walfish, P. G. & Freeman, J. L. 2005. Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *The Laryngoscope,* 115**,** 1445-50.

74. Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., Bottici, V., Renzini, G., Molinaro, E., Agate, L., Vivaldi, A., Faviana, P. & Basolo, F. 2008. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 93**,** 682-7.

75. Schilling, T., Bürck, J., Sinn, H. P., Clemens, A., Otto, H. F., Höppner, W., Herfarth, C., Ziegler, R., Schwab, M. & Raue, F. 2001. Prognostic value of codon 918 (ATG→

ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *International journal of cancer,* 95**,** 62-6.

76. Vuong, H. G., Odate, T., Ngo, H. T., Pham, T. Q., Tran, T. T., Mochizuki, K., Nakazawa, T., Katoh, R. & Kondo, T. 2018. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer,* 25**,** 633-41.

77. Krajewska, J., Olczyk, T. & Jarzab, B. 2016. Cabozantinib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer. *Expert review of clinical pharmacology,* 9**,** 69-79.

78. Moura, M. M., Cavaco, B. M. & Leite, V. 2015. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer,* 22**,** R235-52.

79. Cote, G. J., Evers, C., Hu, M. I., Grubbs, E. G., Williams, M. D., Hai, T., Duose, D. Y., Houston, M. R., Bui, J. H. & Mehrotra, M. 2017. Prognostic significance of circulating RET M918T mutated tumor DNA in patients with advanced medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 102**,** 3591-9.

80. Alencar, R., Kendler, D. B., Andrade, F., Nava, C., Bulzico, D., de Noronha Pessoa, C. C., Corbo, R. & Vaisman, F. 2019. CA19-9 as a predictor of worse clinical outcome in medullary thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal,* 8**,** 186-91.

81. Grubbs, E. G., Williams, M. D., Scheet, P., Vattathil, S., Perrier, N. D., Lee, J. E., Gagel, R. F., Hai, T., Feng, L. & Cabanillas, M. E. 2016. Role of CDKN2C copy number in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid,* 26**,** 1553-62.

82. Ahmed, R. A. & Aboelnaga, E. M. 2015. Thyroid cancer in Egypt: histopathological criteria, correlation with survival and oestrogen receptor protein expression. *Pathology & Oncology Research,* 21**,** 793-802.

83. Abraham, D. T., Low, T.-H., Messina, M., Jackson, N., Gill, A., Chou, A. S., Delbridge, L., Learoyd, D., Robinson, B. G. & Sidhu, S. 2011. Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment. *Annals of surgical oncology,* 18**,** 219-25.

84. Bi, Y., Ren, X., Bai, X., Meng, Y., Luo, Y., Cao, J., Zhang, Y. & Liang, Z. 2019. PD-1/PD-L1 expressions in medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic and prognostic analysis of Chinese population. *European Journal of Surgical Oncology,* 45**,** 353-8.

85. Bi, Y., Meng, Y., Wu, H., Cui, Q., Luo, Y. & Xue, X. 2016. Expression of the potential cancer stem cell markers CD133 and CD44 in medullary thyroid carcinoma: A ten-year follow-up and prognostic analysis. *Journal of Surgical Oncology,* 113**,** 144-51.

86. Guyot, P., Ades, A. E., Ouwens, 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.

87. 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.

88. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2019. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211337.

89. EUCTR Registereintrag 2019. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001978-28/GB.

90. ICTRP-Registereintrag 2019. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337.

91. ICTRP Registereintrag 2019. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ.

92. 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.

93. Lilly Deutschland GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 4B Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4529/2021-03-12_Modul4B_Selpercatinib.pdf.

94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte - Nr. 1132 - Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A21-27 - Version 1.0). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4532/2021-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-656.pdf.

95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/.

96. Kohno, T., Tabata, J. & Nakaoku, T. 2020. RET oma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*, 41**,** 123-9.

97. Larouche, V., Akirov, A., Thomas, C. M., Krzyzanowska, M. K. & Ezzat, S. 2019. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.),* 26**,** 389-94.

98. Baumgartner-Parzer, S. 2018. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel,* 11**,** 23-6.

99. Romei, C., Ciampi, R. & Elisei, R. 2016. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nature reviews. Endocrinology,* 12**,** 192-202.

100. Ciampi, R., Romei, C., Ramone, T., Prete, A., Tacito, A., Cappagli, V., Bottici, V., Viola, D., Torregrossa, L., Ugolini, C., Basolo, F. & Elisei, R. 2019. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience,* 20**,** 324-36.

101. Capdevila, J., Klochikhin, A., Leboulleux, S., Isaev, P., Badiu, C., Robinson, B., Hughes, B. G. M., Keam, B., Parnis, F., Elisei, R., Gajate, P., Gan, H. K., Kapiteijn, E., Locati, L., Mangeshkar, M., Faoro, L., Krajewska, J. & Jarzab, B. 2022. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association,* 32**,** 515-24.

102. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2013. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer (EXAMINER). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896479.

103. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Registereintrag 2013. A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to a 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patient. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896479.

104. EUCTR Registereintrag 2013. A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003402-40/PL.

105. Fox, E., Widemann, B. C., Chuk, M. K., Marcus, L., Aikin, A., Whitcomb, P. O., Merino, M. J., Lodish, M., Dombi, E., Steinberg, S. M., Wells, S. A. & Balis, F. M. 2013. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research,* 19**,** 4239-48.

106. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2007. Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00514046.

107. ICTRP Registereintrag 2007. Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514046.

108. EUCTR Registereintrag 2011. A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004934-32/3rd.

109. Koehler, V. F., Adam, P., Frank-Raue, K., Raue, F., Berg, E., Hoster, E., Allelein, S., Schott, M., Kroiss, M. & Spitzweg, C. 2021. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid,* 31**,** 459-69.

110. Kreissl, M. C., Bastholt, L., Elisei, R., Haddad, R., Hauch, O., Jarząb, B., Robinson, B., Colzani, R., Foster, M., Weiss, R. & Schlumberger, M. 2020. Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *Journal of Clinical Oncology,* 38**,** 2773-81.

111. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761.

112. ICTRP Registereintrag 2006. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410761.

113. EUCTR Registereintrag 2005. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005077-29/DE.

114. ICTRP Registereintrag 2006. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://trialsearch.who.int/?trialid=EUCTR2005-005077-29-SE.

115. ICTRP Registereintrag 2014. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005530.

116. Robinson, B. G., Paz-Ares, L., Krebs, A., Vasselli, J. & Haddad, R. 2010. Vandetanib (100 mg) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 95**,** 2664-71.

117. Clinicaltrials.gov (ct_gov) Registereintrag 2006. A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358956.

118. EUCTR Registereintrag 2006. A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001354-28/NL.

119. EUCTR Clinical Trial Results 2016. Clinical trial results: A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA) 100mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001354-28/results.

120. Wells, S. A., Jr., Robinson, B. G., Gagel, R. F., Dralle, H., Fagin, J. A., Santoro, M., Baudin, E., Elisei, R., Jarzab, B., Vasselli, J. R., Read, J., Langmuir, P., Ryan, A. J. & Schlumberger, M. J. 2012. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*, 30**,** 134-41.

121. ICTRP Registereintrag 2006. A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001354-28-NL.

122. AstraZeneca GmbH 2012. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) - Modul 4 A - Medulläres Schilddrüsenkarzinom - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 14.03.2012. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-116/2012-03-14_Modul4A_Vandetanib.pdf.

123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 134 - Vandetanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A12-09 - Version: 1.0 - Stand: 13.06.2012). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-118/2012-03-15-D-030_Vandetanib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

124. Genzyme GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) - Genzyme GmbH - Modul 4 A - Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter - Größere Änderung des Anwendungsgebiets aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfplans (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1771/2017-01-11_Modul4A_Vandetanib.pdf.

125. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 506 - Vandetanib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Auftrag: A17-01 - Version: 1.1).

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1772/2017-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vandetanib_D-270.pdf.

126. AstraZeneca Pharmaceuticals, L. 2010. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709208-1-0-5E06F5-20200120135303.pdf.

127. Genzyme Europe B.V. 2013. Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG - Product Code ZD6474 (Sanofi-Product Code: SAR390530)/ Vandetanib/ - Study Code IRUSZACT0098 - EudraCT-Number: 2011-004934-32. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709208-1-0-9F92FE-20170927143859.pdf.

128. Lilly Deutschland GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 3B - Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

129. Hozo, S. P., Djulbegovic, B. & Hozo, I. 2005. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology,* 5**,** 1-10.

130. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y. & Tan, D. S. W. 2018. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol,* 15**,** 151-67.

131. Karges, W. & Brabant, G. 2010. Schilddrüsenkarzinom–Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe,* 16**,** 657-65.

132. Des Jarlais, D. C., Lyles, C. & Crepaz, N. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health,* 94**,** 361-6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

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

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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	Selpercatinib[Supplementary Concept] OR "Selpercatinib"[tiab]	133
#2	"LOXO-292"[tiab] OR "LOXO 292"[tiab] OR "LOXO292"[tiab] OR "LY3527723"[tiab]	40
#3	"Retevmo"[tiab] OR "Retsevmo"[tiab]	4
#4	#1 OR #2 OR #3	145

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	"Selpercatinib":ti,ab,kw	20
#2	"LOXO-292":ti,ab,kw OR "LOXO 292":ti,ab,kw OR "LOXO292":ti,ab,kw OR "LY3527723":ti,ab,kw	10
#3	"Retevmo":ti,ab,kw OR "Retsevmo":ti,ab,kw	1
#4	#1 OR #2 OR #3	20

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	20
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	selpercatinib/exp OR selpercatinib:ti,ab,kw	420
#2	'loxo 292':ti,ab,kw OR 'loxo 292':ti,ab,kw OR loxo292:ti,ab,kw OR ly3527723:ti,ab,kw	87
#3	retevmo:ti,ab,kw OR retsevmo:ti,ab,kw	6
#4	#1 OR #2 OR #3	435

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	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	Selpercatinib[Supplementary Concept] OR "Selpercatinib"[tiab]	133
#2	"LOXO-292"[tiab] OR "LOXO 292"[tiab] OR "LOXO292"[tiab] OR "LY3527723"[tiab]	40
#3	"Retevmo"[tiab] OR "Retsevmo"[tiab]	4
#4	#1 OR #2 OR #3	145

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	"Selpercatinib":ti,ab,kw	20
#2	"LOXO-292":ti,ab,kw OR "LOXO 292":ti,ab,kw OR "LOXO292":ti,ab,kw OR "LY3527723":ti,ab,kw	10
#3	"Retevmo":ti,ab,kw OR "Retsevmo":ti,ab,kw	1
#4	#1 OR #2 OR #3	20

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	20
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	selpercatinib/exp OR selpercatinib:ti,ab,kw	420
#2	'loxo 292':ti,ab,kw OR 'loxo 292':ti,ab,kw OR loxo292:ti,ab,kw OR LY3527723:ti,ab,kw	87
#3	Retevmo:ti,ab,kw OR Retsevmo:ti,ab,kw	6
#4	#1 OR #2 OR #3	435

Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	cabozantinib[tiab]	1311
#2	vandetanib[tiab]	824
#3	#1 OR #2	1964
#4	Thyroid Neoplasms[MeSH]	59131
#5	"thyroid neoplasm*"[tiab]	3398
#6	"thyroid cancer"[tiab]	27502
#7	"thyroid tumor"[tiab]	1669
#8	Carcinoma, Medullary[MeSH]	3360
#9	"medullary carcinom*"[tiab]	2979
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	68767
#11	#3 AND #10	397

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	cabozantinib:ti,ab,kw	436
#2	vandetanib:ti,ab,kw	193
#3	#1 OR #2	614
#4	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	703
#5	thyroid neoplasm*:ti,ab,kw	1032
#6	thyroid cancer:ti,ab,kw	1798
#7	thyroid tumor:ti,ab,kw	769
#8	MeSH descriptor: [Carcinoma, Medullary] explode all trees	16
#9	medullary carcinom*:ti,ab,kw	184
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2500
#11	#3 AND #10	97

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	97
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15. August 2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	'cabozantinib'/exp OR cabozantinib:ti,ab,kw	5990
#2	'vandetanib'/exp OR vandetanib:ti,ab,kw	5284
#3	#1 OR #2	10136
#4	'thyroid cancer'/exp	75085
#5	'thyroid cancer':ti,ab,kw	39237
#6	'thyroid tumor'/exp	102401
#7	'thyroid tumor':ti,ab,kw	2285
#8	'thyroid neoplasm*':ti,ab,kw	4284
#9	'medullary carcinoma'/exp	11774
#10	'medullary carcinom*':ti,ab,kw	4037
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	107640
#12	#3 AND #11	1758

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	15. August 2022
Suchstrategie	Study type: Interventional Studies Intervention/Treatment: Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	25 Studien

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15. August 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	15. August 2022
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	69 Einträge für 32 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	15. August 2022
Suchstrategie	Study type: Interventional Studies Intervention/Treatment: Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	25 Studien

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15. August 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	15. August 2022
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	69 Einträge für 32 Studien

Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.August 2022
Suchstrategie	Condition or disease: Thyroid Neoplasms OR Thyroid Cancer Study type: Interventional Studies Intervention/treatment: Cabozantinib OR Vandetanib
Treffer	30

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.August 2022
Suchstrategie	(Thyroid Neoplasms OR Thyroid Cancer) AND (Cabozantinib OR Vandetanib)
Treffer	17

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.August 2022
Suchstrategie	(Thyroid Neoplasms OR Thyroid Cancer) AND Cabozantinib OR Vandetanib)
Treffer	111 Einträge für 43 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

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Bastholt, L., Kreissl, M. C., Fuhrer, D., Maia, A. L., Locati, L. D., Maciel, L., Wu, Y., Heller, K. N., Webster, A. & Elisei, R. 2016. Effect of an outreach programme on vandetanib safety in medullary thyroid cancer. *European thyroid journal*, 5**,** 187-94.	A1 – Patientenpopulation
2	Brandenburg, T., Tiedje, V., Muchalla, P., Theurer, S., Weber, F., Schmid, K. W., Dralle, H. & Führer, D. 2021. Continued Discontinuation of TKI Treatment in Medullary Thyroid Carcinoma – Lessons From Individual Cases With Long-Term Follow-Up. *Frontiers in Endocrinology*, 12.	A1 – Patientenpopulation
3	Brilli, L., Dalmiglio, C., Pilli, T., Barbato, F., Maino, F., Capezzone, M., Cartocci, A. & Castagna, M. G. 2021. Improvement of overall survival using TKIs as salvage therapy in advanced thyroid carcinoma: Real-life data on a single center experience. *Journal of Clinical Medicine*, 10**,** 1-10.	A1 – Patientenpopulation
4	Cappagli, V., Moriconi, D., Bonadio, A. G., Giannese, D., La Manna, G., Egidi, M. F., Comai, G., Vischini, G., Bottici, V., Elisei, R. & Viola, D. 2021. Proteinuria is a late-onset adverse event in patients treated with cabozantinib. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44**,** 95-103.	A4 – Endpunkte
5	Chougnet, C. N., Borget, I., Leboulleux, S., De La Fouchardiere, C., Bonichon, F., Criniere, L., Niccoli, P., Bardet, S., Schneegans, O.,	A1 – Patientenpopulation

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
	Zanetta, S., Schvartz, C., Drui, D., Chauffert, B., Rohmer, V. & Schlumberger, M. 2015. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: Results from a french cohort. *Thyroid,* 25**,** 386-91.	
6	Chrisoulidou, A., Mandanas, S., Margaritidou, E., Mathiopoulou, L., Boudina, M., Georgopoulos, K. & Pazaitou-Panayiotou, K. 2015. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *OncoTargets and Therapy,* 8**,** 2435-42.	A5 – Studiendesign
7	Cooper, M. R., Yi, S. Y., Alghamdi, W., Shaheen, D. J. & Steinberg, M. 2014. Vandetanib for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma. *Annals of Pharmacotherapy,* 48**,** 387-94.	A5 – Studiendesign
8	Efstathiadou, Z. A., Tsentidis, C., Bargiota, A., Daraki, V., Kotsa, K., Ntali, G., Papanastasiou, L., Tigas, S., Toulis, K., Pazaitou-Panayiotou, K. & Alevizaki, M. 2021. Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Thyroid Journal,* 10**,** 125-39.	A7 – Publikationstyp
9	Giacchero, D., Ramacciotti, C., Arnault, J. P., Brassard, M., Baudin, E., Maksimovic, L., Mateus, C., Tomasic, G., Wechsler, J., Schlumberger, M. & *et al.* 2012. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Archives of dermatology,* 148**,** 1418-20.	A5 – Studiendesign
10	Hartmann, M., Faust, M., Chiapponi, C., Alakus, H. & Bruns, C. J. 2020. Vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer. *Onkologe,* 26**,** 1172-4.	A5 – Studiendesign
11	Hou, W., Ding, M., Li, X., Zhou, X., Zhu, Q., Varela-Ramirez, A. & Yi, C. 2021. Comparative evaluation of cardiovascular risks among nine FDA-approved VEGFR-TKIs in patients with solid tumors: a Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,* 147**,** 2407-20.	A5 – Studiendesign
12	Houvras, Y. 2012. Completing the arc: Targeted inhibition of RET in medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology,* 30**,** 200-2.	A7 – Publikationstyp
13	Houvras, Y. & Wirth, L. J. 2011. Cabozantinib in medullary thyroid carcinoma: Time to focus the spotlight on this rare disease. *Journal of Clinical Oncology,* 29**,** 2616-8.	A7 – Publikationstyp
14	Hu, M. I. & Cote, G. J. 2012. Medullary thyroid carcinoma: Who's on first? *Thyroid,* 22**,** 451-3.	A7 – Publikationstyp
15	Hu, M. I., Elisei, R., Dedecjus, M., Popovtzer, A., Druce, M., Kapiteijn, E., Pacini, F., Locati, L., Krajewska, J., Weiss, R. & *et al.* 2019. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer,* 26**,** 241-50.	A1 – Patientenpopulation
16	Kim, M., Yoon, J. H., Ahn, J., Jeon, M. J., Kim, H. K., Lim, D. J., Kang, H. C., Kim, I. J., Shong, Y. K., Kim, T. Y. & Kim, B. H. 2020. Vandetanib for the Management of Advanced Medullary Thyroid Cancer: A Real-World Multicenter Experience. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea),* 35**,** 587-94.	A1 – Patientenpopulation
17	Kraft, I. L., Akshintala, S., Zhu, Y., Lei, H., Derse-Anthony, C., Dombi, E., Steinberg, S. M., Lodish, M., Waguespack, S. G., Kapustina, O., Fox, E., Balis, F. M., Merino, M. J., Meltzer, P. S., Glod, J. W., Shern, J. F. & Widemann, B. C. 2018. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *Clinical Cancer Research,* 24**,** 753-65.	A1 – Patientenpopulation
18	La Manna, G., Baraldi, O., Corradetti, V. & Comai, G. 2018.	A5 – Studiendesign

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
	Cabozantinib-induced renal thrombotic microangiopathy. *Nephrology,* 23**,** 96-7.	
19	Massicotte, M. H., Borget, I., Broutin, S., Baracos, V. E., Leboulleux, S., Baudin, E., Paci, A., Deroussent, A., Schlumberger, M. & Antoun, S. 2013. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *Journal of clinical endocrinology and metabolism,* 98**,** 2401-8.	A1 – Patientenpopulation
20	Massicotte, M. H., Brassard, M., Claude-Desroches, M., Borget, I., Bonichon, F., Giraudet, A. L., Cao, C. D., Chougnet, C. N., Leboulleux, S., Baudin, E., Schlumberger, M. & De La Fouchardière, C. 2014. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. *European Journal of Endocrinology,* 170**,** 575-82.	A1 – Patientenpopulation
21	Oba, T., Chino, T., Soma, A., Shimizu, T., Ono, M., Ito, T., Kanai, T., Maeno, K. & Ito, K. I. 2020. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine Journal,* 67**,** 1215-26.	A5 – Studiendesign
22	Owonikoko, T. K., Chowdry, R. P., Chen, Z., Kim, S., Saba, N. F., Shin, D. M. & Khuri, F. R. 2013. Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist,* 18**,** 1262-9.	A1 – Patientenpopulation
23	Pal, D. & De, T. 2013. Vandetanib (Caprelsa): An anti-cancer drug that is used for the treatment of medullary thyroid cancer (MTC). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,* 5**,** 881-5.	A7 – Publikationstyp
24	Parikh, R., Hess, L. M., Esterberg, E., Bhandari, N. R. & Kaye, J. A. 2022. Diagnostic characteristics, treatment patterns, and clinical outcomes for patients with advanced/metastatic medullary thyroid cancer. *Thyroid Research,* 15.	A1 – Patientenpopulation
25	Ramos, H. E., Hecht, F., Berdelou, A., Borget, I., Leboulleux, S., Baudin, E. & Schlumberger, M. 2021. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine,* 71**,** 434-42.	A1 – Patientenpopulation
26	Rinciog, C., Myrén, K. J., Aldén, M., Diamantopoulos, A. & LeReun, C. 2014. An Indirect Treatment Comparison of Cabozantinib Verse Vandetanib in Progressive Medullary Thyroid Cancer (MTC). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research,* 17**,** A616-7.	A7 – Publikationstyp
27	Romanov, I. S., Mudunov, A. I., Podvyaznikov, S. I., Ignatova, A. V. & Alymov, Y. V. 2020. Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience). *Opuholi Golovy i Sei,* 10**,** 46-53.	A1 – Patientenpopulation
28	Shete, J., AlSaleh, K., Safwat, R., Bedair, A., ElSherify, M., Hussein, A., Nazeeh, M. & Mohanty, A. 2020. An Overview of Medullary Thyroid Cancer Cases Treated at Kuwait Cancer Control Center. *The Gulf journal of oncology,* 1**,** 39-47.	A2 – Intervention
29	Tappenden, P., Carroll, C., Hamilton, J., Kaltenthaler, E., Wong, R., Wadsley, J., Moss, L. & Balasubramanian, S. 2019. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A systematic review and economic model.	A5 – Studiendesign

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
	Health Technology Assessment, 23**,** 1-144.	
30	Thornton, K., Kim, G., Maher, V. E., Chattopadhyay, S., Tang, S., Moon, Y. J., Song, P., Marathe, A., Balakrishnan, S., Zhu, H. & *et al.* 2012. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clinical cancer research*, 18**,** 3722-30.	A7 – Publikationstyp
31	Tiedje, V., Ting, S., Walter, R. F., Herold, T., Worm, K., Badziong, J., Zwanziger, D., Schmid, K. W. & Führer, D. 2016. Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology*, 175**,** 173-80.	A5 – Studiendesign
32	Ton, G. N., Banaszynski, M. E. & Kolesar, J. M. 2013. Vandetanib: a novel targeted therapy for the treatment of metastatic or locally advanced medullary thyroid cancer. https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L370172272&from=export	A7 – Publikationstyp
33	Trimboli, P., Castellana, M., Virili, C., Giorgino, F. & Giovanella, L. 2018. Efficacy of Vandetanib in treating locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma according to RECIST Criteria: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 9.	A7 – Publikationstyp
34	Tsimberidou, A. M., Vaklavas, C., Wen, S., Hong, D., Wheler, J., Ng, C., Naing, A., Tse, S., Busaidy, N., Markman, M., Sherman, S. I. & Kurzrock, R. 2009. Phase I clinical trials in 56 patients with thyroid cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94**,** 4423-32.	A1 – Patientenpopulation
35	Tsoli, M., Alexandraki, K. I., Spei, M. E., Kaltsas, G. A. & Daskalakis, K. 2020. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 52**,** 25-31.	A7 – Publikationstyp
36	Uchino, K., Komoda, M., Tomomatsu, J., Okamoto, T., Horiuchi, K., Tsuji, A., Ito, Y., Todo, T., Rito, K. & Takahashi, S. 2017. SAFETY AND TOLERABILITY OF VANDETANIB IN JAPANESE PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CANCER: A PHASE I/II OPEN-LABEL STUDY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 23**,** 149-56.	A1 – Patientenpopulation
37	Viola, D., Cappagli, V. & Elisei, R. 2013. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. *Future Oncology*, 9**,** 1083-92.	A7 – Publikationstyp
38	Vogel, T., Wendler, J., Frank-Raue, K., Kreissl, M. C., Spitzweg, C., Fassnacht, M., Raue, F. & Kroiss, M. 2020. Bone metastases in medullary thyroid carcinoma: High morbidity and poor prognosis associated with osteolytic morphology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105**,** E2239-E46.	A1 – Patientenpopulation
39	Werner, R. A., Bundschuh, R. A., Higuchi, T., Javadi, M. S., Rowe, S. P., Zsótér, N., Kroiss, M., Fassnacht, M., Buck, A. K., Kreissl, M. C. & Lapa, C. 2019. Volumetric and texture analysis of pretherapeutic 18F-FDG PET can predict overall survival in medullary thyroid cancer patients treated with Vandetanib.	A1 – Patientenpopulation

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
	Endocrine, 63**,** 293-300.	
40	Werner, R. A., Schmid, J. S., Higuchi, T., Javadi, M. S., Rowe, S. P., Märkl, B., Aulmann, C., Fassnacht, M., Kroiss, M., Reiners, C., Buck, A. K., Kreissl, M. C. & Lapa, C. 2018. Predictive value of 18F-FDG PET in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *Journal of Nuclear Medicine*, 59**,** 756-61.	A1 – Patientenpopulation
41	Werner, R. A., Schmid, J. S., Muegge, D. O., Lückerath, K., Higuchi, T., Hänscheid, H., Grelle, I., Reiners, C., Herrmann, K., Buck, A. K. & Lapa, C. 2015. Prognostic Value of Serum Tumor Markers in Medullary Thyroid Cancer Patients Undergoing Vandetanib Treatment. *Medicine (United States)*, 94**,** e2016.	A1 – Patientenpopulation
42	Williams, M. D., Ma, J., Grubbs, E. G., Gagel, R. F. & Bagheri-Yarmand, R. 2021. ATF4 loss of heterozygosity is associated with poor overall survival in medullary thyroid carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, 11**,** 3227-39.	A2 – Intervention
43	Yeh, T., Yeung, M., Sherman, E. J., Tuttle, R. M. & Sabra, M. M. 2020. Structural doubling time predicts overall survival in patients with medullary thyroid cancer in patients with rapidly progressive metastatic medullary thyroid cancer treated with molecular targeted therapies. *Thyroid*, 30**,** 1112-9.	A1 – Patientenpopulation
44	Yimaer, W., Abudouyimu, A., Tian, Y., Magaoweiya, S., Bagedati, D. & Wen, H. 2016. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced thyroid cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *OncoTargets and Therapy*, 9**,** 1167-73.	A7 – Publikationstyp
45	Yin, X., Zhao, Z., Yin, Y., Shen, C., Chen, X., Cai, Z., Wang, J., Chen, Z., Yin, Y. & Zhang, B. 2021. Adverse event profiles of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Science*, 14**,** 919-33.	A7 – Publikationstyp
46	Zang, J., Wu, S., Tang, L., Xu, X., Bai, J., Ding, C., Chang, Y., Yue, L., Kang, E. & He, J. 2012. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 7.	A7 – Publikationstyp
47	Zhang, L., Li, S., Zhang, Y., Zhan, J., Zou, B. Y., Smith, R., Martin, P. D., Jiang, Y., Liao, H. & Guan, Z. 2011. Pharmacokinetics and Tolerability of Vandetanib in Chinese Patients With Solid, Malignant Tumors: An Open-Label, Phase I, Rising Multiple-Dose Study. *Clinical Therapeutics*, 33**,** 315-27.	A1 – Patientenpopulation

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	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	A7 – Publikationstyp
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	A1 – Patientenpopulation
4	Nct05364645	Testing the Use of Targeted Treatment for RET Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05364645	A1 – Patientenpopulation
5	Nct05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159245	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
6	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
7	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
8	Nct05469100	A Study of Effect of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Normal and Impaired Renal Function	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05469100	A1 – Patientenpopulation
9	Nct05468164	A Study of Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05468164	A1 – Patientenpopulation
10	Nct05338476	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Midazolam in Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338476	A1 – Patientenpopulation
11	Nct05338489	A Study of Effects of Itraconazole and Rifampin on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338489	A1 – Patientenpopulation
12	Nct05436912	A Study of Effects of Selpercatinib in Hepatically Impaired Participants and Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05436912	A1 – Patientenpopulation
13	Nct05338515	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338515	A1 – Patientenpopulation
14	Nct05469113	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Repaglinide in Healthy Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05469113	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
15	Nct05338502	Study of H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor of Selpercatinib in Healthy Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338502	A1 – Patientenpopulation
16	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
17	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
18	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
19	Nct04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337	A1 – Patientenpopulation
20	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	A1 – Patientenpopulation
21	Nct05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089019	A1 – Patientenpopulation
22	Nct05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05136404	A1 – Patientenpopulation
23	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
24	Nct04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782076	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
25	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	A1 – Patientenpopulation
2	2016-004390-41	A Phase ½ 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 Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36	A1 – Patientenpopulation
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-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	A7 – Publikationstyp
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 NSCLC	2021	https://www.clinicaltrialsregister.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=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 ½ 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
9	2017-000800-59	A Phase ½ 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	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	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

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	A7 – Publikationstyp
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	A7 – Publikationstyp
6	Nct05469113	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Repaglinide in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05469113	A1 – Patientenpopulation
7	Nct05469100	A Study of Effect of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Normal and Impaired Renal Function	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05469100	A1 – Patientenpopulation
8	Nct05468164	A Study of Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05468164	A1 – Patientenpopulation
9	Nct05436912	A Study of Effects of Selpercatinib in Hepatically Impaired Participants and Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05436912	A1 – Patientenpopulation
10	Nct05338489	A Study of Effects of Itraconazole and Rifampin on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338489	A1 – Patientenpopulation
11	Nct05338476	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Midazolam in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338476	A1 – Patientenpopulation
12	Nct05338502	Study of H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor of Selpercatinib in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338502	A1 – Patientenpopulation
13	Nct05338515	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338515	A1 – Patientenpopulation
14	Nct04268550	Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550	A1 – Patientenpopulation
15	Nct05364645	Testing the Use of Targeted Treatment for RET Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05364645	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
16	Euctr2021-000689-14-Fi	Finnish national phase 2 study to evaluate targeted drug treatment in advanced cancer	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14	A7 – Publikationstyp
17	Nct05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05159245	A7 – Publikationstyp
18	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
19	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	A1 – Patientenpopulation
20	JPRN-JapicCTI-194760	ORCHARD	2019	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194760	A1 – Patientenpopulation
21	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
22	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
23	Nct04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337	A7 – Publikationstyp
24	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	A1 – Patientenpopulation
25	Nct03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
26	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
27	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
28	Nct05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136404	A1 – Patientenpopulation
29	Nct05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089019	A1 – Patientenpopulation
30	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
31	Nct04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782076	A1 – Patientenpopulation
32	Nct05324124	A Study of the Effect of Food on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05324124	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	A7 – Publikationstyp
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	A1 – Patientenpopulation
4	Nct05364645	Testing the Use of Targeted Treatment for RET Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05364645	A1 – Patientenpopulation
5	Nct05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159245	A7 – Publikationstyp
6	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
7	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

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
8	Nct05469100	A Study of Effect of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Normal and Impaired Renal Function	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05469100	A1 – Patientenpopulation
9	Nct05468164	A Study of Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05468164	A1 – Patientenpopulation
10	Nct05338476	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Midazolam in Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338476	A1 – Patientenpopulation
11	Nct05338489	A Study of Effects of Itraconazole and Rifampin on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338489	A1 – Patientenpopulation
12	Nct05436912	A Study of Effects of Selpercatinib in Hepatically Impaired Participants and Healthy Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05436912	A1 – Patientenpopulation
13	Nct05338515	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338515	A1 – Patientenpopulation
14	Nct05469113	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Repaglinide in Healthy Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05469113	A1 – Patientenpopulation
15	Nct05338502	Study of H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor of Selpercatinib in Healthy Participants	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338502	A1 – Patientenpopulation
16	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
17	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
18	Nct04280081	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation			
19	Nct04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337	A1 – Patientenpopulation
20	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	A1 – Patientenpopulation
21	Nct05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089019	A1 – Patientenpopulation
22	Nct05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05136404	A1 – Patientenpopulation
23	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
24	Nct04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04782076	A1 – Patientenpopulation
25	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	A1 – Patientenpopulation
2	2016-004390-41	A Phase ½ Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu	A2 – Intervention

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors		dract_number:2016-004390-41	
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 Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36	A1 – Patientenpopulation
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-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	A7 – Publikationstyp
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 NSCLC	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

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
8	2019-000212-28	A Phase ½ 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
9	2017-000800-59	A Phase ½ 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	A7 – Publikationstyp
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	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
6	Nct05469113	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Repaglinide in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05469113	A1 – Patientenpopulation
7	Nct05469100	A Study of Effect of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Normal and Impaired Renal Function	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05469100	A1 – Patientenpopulation
8	Nct05468164	A Study of Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05468164	A1 – Patientenpopulation
9	Nct05436912	A Study of Effects of Selpercatinib in Hepatically Impaired Participants and Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05436912	A1 – Patientenpopulation
10	Nct05338489	A Study of Effects of Itraconazole and Rifampin on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338489	A1 – Patientenpopulation
11	Nct05338476	A Study of Effects of Selpercatinib (LY3527723) on Midazolam in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338476	A1 – Patientenpopulation
12	Nct05338502	Study of H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor of Selpercatinib in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338502	A1 – Patientenpopulation
13	Nct05338515	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338515	A1 – Patientenpopulation
14	Nct04268550	Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550	A1 – Patientenpopulation
15	Nct05364645	Testing the Use of Targeted Treatment for RET Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05364645	A1 – Patientenpopulation
16	Euctr2021-000689-14-Fi	Finnish national phase 2 study to evaluate targeted drug treatment in advanced cancer	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
17	Nct05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05159245	A7 – Publikationstyp
18	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
19	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	A1 – Patientenpopulation
20	JPRN-JapicCTI-194760	ORCHARD	2019	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194760	A1 – Patientenpopulation
21	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
22	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
23	Nct04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337	A7 – Publikationstyp
24	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	A1 – Patientenpopulation
25	Nct03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
26	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
27	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	A1 – Patientenpopulation
28	Nct05136404	A Relative Bioavailability Study of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136404	A1 – Patientenpopulation
29	Nct05089019	A Study Comparing Two Formulations of Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089019	A1 – Patientenpopulation
30	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
31	Nct04782076	A Drug Drug Interaction (DDI) Study of Selpercatinib and Dabigatran in Healthy Participants	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04782076	A1 – Patientenpopulation
32	Nct05324124	A Study of the Effect of Food on Selpercatinib (LY3527723) in Healthy Participants	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05324124	A1 – Patientenpopulation

Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) mit der ZVT

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	Nct03630120	Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120	A2 – Behandlung
2	Nct02592356	Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Patients With Metastatic Endocrine Cancer			
3	NCT00704730	Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215605	A1 – Patientenpopulation
4	Nct00704730	Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704730	eingeschlossen
5	Nct01100619	A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619	A1 – Patientenpopulation
6	Nct01896479	A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896479	eingeschlossen
7	Nct03170960	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960	A1 – Patientenpopulation
8	Nct03690388	A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388	A1 – Patientenpopulation
9	Nct00098345	Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer	2004	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098345	eingeschlossen
10	Nct00410761	An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410761	eingeschlossen
11	Nct00358956	A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358956	eingeschlossen
12	Nct00537095	Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537095	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer			
13	Nct01298323	Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298323	A1 – Patientenpopulation
14	Nct01661179	Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Carcinoma	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661179	A1 – Patientenpopulation
15	Nct01496313	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496313	A1 – Patientenpopulation
16	Nct01876784	Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876784	A1 – Patientenpopulation
17	Nct00937417	S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417	A2 – Behandlung
18	Nct01709435	Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709435	A2 – Behandlung
19	Nct02867592	Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592	A1 – Patientenpopulation
20	Nct03914300	Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914300	A1 – Patientenpopulation
21	Nct03866382	Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors			
22	Nct04514484	Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484	A1 – Patientenpopulation
23	Nct00514046	Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514046	eingeschlossen
24	Nct00923247	A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib, ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC)	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923247	A2 – Behandlung
25	Nct01811212	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811212	A1 – Patientenpopulation
26	Nct04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337	A7 – Publikationstyp
27	Nct04400474	Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400474	A1 – Patientenpopulation
28	Nct04760288	A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC)	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288	A7 – Publikationstyp
29	Nct01539655	Study in Healthy Volunteers to Assess Effect of Omeprazole and Ranitidine on the Pharmacokinetics of Vandetanib	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539655	A2 – Behandlung

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
30	Nct02041260	A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041260	A1 – Patientenpopulation
EUCTR					
1	2005-005077-29	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29	eingeschlossen
2	2006-001354-28	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001354-28	eingeschlossen
3	2010-023428-26	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26	A1 – Patientenpopulation
4	2011-004701-24	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004701-24	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Progressive Or Symptomatic Disease			
5	2013-000422-58	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy.	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58	A1 – Patientenpopulation
6	2007-001890-27	A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001890-27	A1 – Patientenpopulation
7	2016-004390-41	A Phase ½ 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 – Behandlung
8	2019-001978-28	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	A7 – Publikationstyp
9	2012-004295-19	A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19	A2 – Behandlung

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line therapy			
10	2018-001771-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-Targeted Therapy	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21	A1 – Patientenpopulation
11	2013-003402-40	A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40	eingeschlossen
12	2020-005269-15	A Phase Iii, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for Treatment of Ret-Mutated Medullary Thyroid Cancer	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005269-15	A7 – Publikationstyp
13	2011-004934-32	A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004934-32	eingeschlossen
14	2019-001238-32	Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32	A1 – Patientenpopulation
15	2018-004591-35	A Phase 1 Study of Xl184 (Cabozantinib, Ind# 116059) in Children and Adolescents with Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including Cns Tumors	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35	A2 – Behandlung
16	2018-001066-42	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001066-42	A2 – Behandlung

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		- The DUTHY trial			
17	2019-001639-30	Pilot study of cabozantinib efficacy, safety and tolerability in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: CABOMAYOR study	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30	A1 – Patientenpopulation
ICTRP					
1	Nct00514046	Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00514046	eingeschlossen
2	Nct00923247	A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib, ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC)	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00923247	A2 – Behandlung
3	Nct01709435	Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709435	A7 – Publikationstyp
4	Nct01811212	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811212	A1 – Patientenpopulation
5	Nct02867592	Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867592	A1 – Patientenpopulation
6	Nct03914300	Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914300	A1 – Patientenpopulation
7	Nct04514484	Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04514484	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
8	Euctr2005-005077-29-Nl	A study to learn how hereditary and sporadic thyroid cancer patients, treated with ZD6474 react to the drug, what happens to ZD6474 in the human body, about the side effects of ZD6474 and if ZD6474 can decrease or prevent tumour growth	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29	A10 – Duplikat
9	Euctr2005-005077-29-De	A study to learn how hereditary and sporadic thyroid cancer patients, treated with ZD6474 react to the drug, what happens to ZD6474 in the human body, about the side effects of ZD6474 and if ZD6474 can decrease or prevent tumour growth	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29	eingeschlossen
10	Euctr2006-001354-28-Nl	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer.	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001354-28	eingeschlossen
11	Euctr2010-023428-26-De	Study to determine if contacting patients with MTC more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26	eingeschlossen
12	Ctri/2012/09/003024	A clinical trial to study the effects of Vandetanib 150 and 300 mg/day in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma with Progressive or Symptomatic Disease	2012	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5251	A1 – Patientenpopulation
13	Euctr2013-000422-58-Cz	Evaluation of efficacy and safety of vandetanib in patients with advanced papillary or poorly differentiated thyroid	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58	A1 – Patientenpopulation

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		cancer			
14	Ctri/2011/07/001930	Study to determine if contacting patients with Medullary Thyroid Cancer (MTC) more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment	2011	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2777	A1 – Patientenpopulation
15	JPRN-JapicCTI-132332	VERIFY	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132332	A1 – Patientenpopulation
16	Drks00005565	European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer	2014	http://www.drks.de/DRKS00005565	eingeschlossen
17	Drks00005530	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer	2014	http://www.drks.de/DRKS00005530	eingeschlossen
18	Nct02592356	Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592356	A7 – Publikationstyp
19	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	A7 – Publikationstyp

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
20	Per-113-09	AN INTERNATIONAL, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PHASE 3 EFFICACY STUDY OF XL184 VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED, OR METASTATIC MEDULLARY THYROID CANCER	2009	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=113-09	eingeschlossen
21	Nct00215605	Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215605	A1 – Patientenpopulation
22	Nct00704730	Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730	eingeschlossen
23	Nct01100619	A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01100619	A1 – Patientenpopulation
24	Nct01683110	Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01683110	A7 – Publikationstyp
25	Nct01896479	A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896479	eingeschlossen
26	Nct03170960	Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960	A1 – Patientenpopulation
27	Nct03690388	A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) -Targeted Therapy	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03690388	A1 – Patientenpopulation
28	Nct02268734	Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268734	A3 – Endpunkte

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
		Patients and Correlation With Vandetanib			
29	Nct00098345	Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer	2004	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00098345	eingeschlossen
30	Nct00410761	An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410761	eingeschlossen
31	Nct00537095	Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537095	A1 – Patientenpopulation
32	Nct01496313	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496313	A1 – Patientenpopulation
33	Nct01298323	Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01298323	A1 – Patientenpopulation
34	Nct01757470	Vandetanib Risk Minimisation Effectiveness	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757470	A3 – Endpunkte
35	Nct01945762	Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET -/+ Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945762	eingeschlossen
36	Nct01876784	Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01876784	A1 – Patientenpopulation
37	Nct02109250	CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02109250	A7 – Publikationstyp
38	Nct03630120	Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630120	A2 – Behandlung

Nr.	Register-nummer	Titel	Jahr	Link	Ausschlussgrund
39	Nct04400474	Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400474	A1 – Patientenpopulation
40	Nct01539655	Study in Healthy Volunteers to Assess Effect of Omeprazole and Ranitidine on the Pharmacokinetics of Vandetanib	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01539655	A2 – Behandlung
41	Euctr2007-001890-27-Fr	A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001890-27	A1 – Patientenpopulation
42	Nct02041260	A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02041260	A1 – Patientenpopulation
43	Nct04211337	A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337	A7 – 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 4-125 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 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie: LIBRETTO-001

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	**Titel**	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).
	Zusammenfassung	• 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 (Dosiseskalation, 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 356 Patienten ein RET-Fusions-positives NSCLC (NSCLC Safety Analysis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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).
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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Selpercatinib hat sowohl *in vivo* als auch *in vitro* starke Aktivität als hoch-potenter, selektiver RET-Inhibitor gezeigt. Deshalb wird angenommen, dass Patienten mit soliden Tumoren, die eine Alteration des RET-Gens aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.
Methoden		

3	Probanden/Patienten	Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 an 50 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt:
		Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, der Schweiz, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten.
		Zum Beginn der Studie im Mai 2017 wurde die Studie an 84 Zentren in 16 Ländern durchgeführt:
		Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong Kong, 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:
		  o die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten,
		  o für die keine kurative Standardtherapie existierte oder
		  o die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren oder
		  o 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
		  o 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).
		• ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥ 16 Jahre) oder LPS ≥ 40% (Alter < 16 Jahre) ohne eine plötzliche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Verschlechterung innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats
		• Lebenserwartung mindestens 3 Monate
		• Archiviertes Biopsie-Material verfügbar
		• Adäquate Blutwerte
		  o ANC ≥ 1,0 × 10^9/l ohne Notwendigkeit von Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn
		  o Thrombozytenzahl ≥ 75 × 10^9/l ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn
		  o Hb ≥ 9 g/dl ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Erythropoetin für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn
		• Adäquate Leberwerte
		  o ALT und AST ≤ 2,5 × des ULN oder ≤ 5 × ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (wie z. B. Lebermetastasen oder ein primärer Gallentumor); und
		  o Gesamtbilirubin ≤ 1,5 × ULN oder ≤ 3 × 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 vereinzelten 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:
		• Patienten, die zuvor keine systemische Therapie erhalten haben.
		• 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:
		  o 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.
		  o Der Tumor muss zuvor von einem auf Operationen im Brustbereich spezialisierten Onkologen als resektabel eingestuft worden sein.
		  o 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 × 10^9/l ○ Thrombozytenzahl 75 × 10^9/l ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn ○ ALT und AST ≤ 2,5 × ULN ○ Gesamtbilirubin ≤ 1,5 × 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-Tumortherapien 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-Tumortherapie erlaubt. • Größere Operation (Ausnahme: Platzierung eines vaskulären Zugangs) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn • Vorherige Strahlentherapie mit einem geringen Wirkbereich zur Linderung innerhalb von 1 Woche vor Studienbeginn. Eine Ausnahme hiervon ist eine Strahlentherapie, die mehr als 30% des Knochenmarks betrifft. Diese muss mindestens4 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 Rückenmarkkompression (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)
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 (Dosiseskalation) betrug die Startdosis Selpercatinib 20 mg QD. Die Dosiseskalation 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.

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Phase 2
		  ○ Objektive Ansprechrate (gemäß Prüfarzt)
		  ○ Beste Veränderung zu Baseline in der Tumorgröße (gemäß IRC und Prüfarzt)
		  ○ Dauer des Ansprechens (gemäß IRC und Prüfarzt)
		  ○ Zeit bis zu jeglichem und bestem Ansprechen
		  ○ Krankheitskontrollrate
		  ○ Progressionsfreies Überleben
		  ○ Gesamtüberleben
		  ○ Sicherheit und Verträglichkeit Pharmakokinetische Parameter
		•
		• **Explorative Endpunkte:**
		• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit
		• Veränderung der Serumtumormarker:
		  ○ karzinoembryonales Antigen
		  ○ Calcitonin
		  ○ 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:**
		• Pathologisch 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
		• Krankheitsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren und 5 Jahren
		• Gesamtüberleben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren und 5 Jahren
		• **Sicherheits-, Verträglichkeits- und pharmakologische Endpunkte**
		• Häufigkeit, Schwere und Zusammenhang von behandlungsbezogenen UEs und SUEs, Veränderungen in der Hämatologie und Blutchemie-Werten und Auswertung von körperlichen Untersuchungen, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm
		• Charakterisierung der Plasmakonzentration von neoadjuvantem Selpercatinib und pharmakologischen Parametern, einschließlich des Bereichs unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden (h), der maximalen Medikamentenkonzentration, der Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration und dem Ausmaß der Akkumulation
		• Peri-operative Verträglichkeit
		  o Anzahl der Patienten, welche operiert wurden
		  o Post-operative Readministrationsrate (30 und 90 Tage)
		  o 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 begleitender aktivierender 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 zwischen Baseline und post-operativem Tumorgewebe, welche als Prädiktor der Behandlungssensitivität und -resistenz in Frage kommen könnten

7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Phase 1:** • Die Dosiseskalation 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 ≥ 50% (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI ≥ 30% [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. • Kohorte 2: Geschätzte Fallzahl n = 59 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von ≥ 55% (Power = 85% für eine Schätzung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unteren binomialen KI ≥ 35% [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. • Kohorte 3: Geschätzte Fallzahl n = 83 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von ≥ 35% (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI ≥ 20% [klinisch relevanter Effekt bei Patienten, welche zuvor auf MKI-Therapie versagt haben]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. • Kohorte 4: Geschätzte Fallzahl n = 55 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von ≥ 50% (Power = 85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI ≥ 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.
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 Zulassungsverfahren 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 basiertem auf diesem Datenschnitt [93]. • 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 [93]. • 15. Juni 2021 (Interims-CSR, MTC; 15-Jun-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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet. **Analyse-Populationen:**

Efficacy Analysis (N = 314)	Analysis Set	Beschreibung	Anzahl Patienten
Primary Efficacy Analysis Set	Patienten ohne vorherige Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib	Patienten mit RET-Mutations-positives MTC ohne vorherige systemische Therapie oder Patienten, welche zuvor mit vorheriger systemischer Therapie (außer Cabozantinib und Vandetanib) behandelt wurden. Dies entspricht damit der bewertungs-relevanten Teilpopulation des vorliegenden Dossiers (Efficacy Analysis Set).	**142[a]**
Support-ive Efficacy Analysis Sets	Die ersten ein-geschlossenen 55 Patienten, welche zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden	Die ersten 55 nacheinander eingeschlossenen Patienten mit RET-Mutations-positives MTC, welche, zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden. Dieses Analyse-Set ist eine Teilmenge des Analysis-Sets „Patienten, welche zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden“.	55
	Patienten, welche zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden	Patienten mit RET-Mutations-positives MTC, welche, zuvor mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden.	151
	Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung	Vorbehandelte Patienten als auch Patienten ohne vorherige systemische Therapie mit RET-Mutations-positives MTC, welche nach	21

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		RECIST 1.1 keine messbare Erkrankung aufweisen	
	Patienten ohne vorherige systemische Therapie	Patienten mit RET-Mutations-positives MTC ohne vorherige systemische Therapie	115
	Patienten, welche zuvor mit anderen systemischen (außer Cabozantinib und Vandetanib) Therapien behandelt wurden	Beinhaltet alle Patienten mit RET-Mutations-positives MTC, welche zuvor mit vorherigen systemischen Therapie (außer Cabozantinib und Vandetanib) behandelt wurden.	27

a: Diese Anzahl der Patienten umfasst die Patienten mit RET-Mutations-positives MTC aus zwei Teilpopulationen: Patienten ohne vorherige systemische Therapie (N = 115) und Patienten, welche zuvor mit vorherigen systemischen Therapie (außer Cabozantinib und Vandetanib) behandelt wurden (N = 27).

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	Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (15. Juni 2021) wurden insgesamt 921 Patienten gescreent, hiervon wurden 123 Patienten nicht in die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	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 314 Patienten mit RET-Mutations-positivem MTC innerhalb des Efficacy Analysis Sets berücksichtigt. Die 796 Patienten des Safety Analysis Sets teilten sich auf in: • RET-Fusions-positives NSCLC (NSCLC Safety Analysis Set, n = 356) • RET-Fusions-positiver Schilddrüsenkrebs (n = 54) • RET-Fusions-positive Krebsarten (nicht NSCLC oder Schilddrüse, n = 43) • RET-Mutations-positives MTC (MTC Safety Analysis Set, n = 319) • 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.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: Zweimal täglich (*Bis In Die*); 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); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; DLT: Dosis limitierende Toxizität (Dose Limiting Toxicity); DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL: Health-related quality of life; IEC: Independent Ethics Committee; IPRC: Independent Pathology Review Committee; IRC: Independent Review Committee; ISO: International Organization for

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PL: pharmacokinetic; QD: Einmal täglich (*Quaque Die*); QLQ - C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Radiochirugie (Stereotactic Radiosurgery); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); ZNS: Zentrales Nervensystem a: Nach TREND Statement [132].		

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

Abbildung 4-40 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021)

CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection

Studien für den indirekten Vergleich – Cabozantinib

Studie: EXAM

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAM

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib (XL184-301) bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) zu untersuchen. <u>Primärziel:</u> Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden MTC. <u>Sekundärziele:</u> • Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo • Beurteilung der objektiven Ansprechrate (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens gemäß der modifizierten Measurable Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung • Beurteilung von Veränderungen im Serumlevel von Calcitonin und Carcinoembryonalen Antigen (CEA) als prognostische Biomarker für den Nutzen einer Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo • Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen RET Keimbahn und/oder Tumor-DNA-Sequenz-Alteration und der Wirksamkeit von Cabozantinib • Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Cabozantinib • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib • Bewertung der Pharmakokinetik von Cabozantinib <u>Exploratives Ziel:</u> Beurteilung der Selbsteinschätzung und der Symptombelastung gemäß MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) Thyroid Module unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	RCT, multizentrisch, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, parallel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Rezept ja/nein) Randomisierung im Verhältnis 2:1 (140 mg XL184, Placebo). Screening-Phase (bis zu 28 Tage): Diese Phase diente dazu, die Eignung der Patienten festzustellen. Sie schloss eine radiographisch dokumentierte Krankheitsprogression gemäß mRECIST Kriterien ein, im Vergleich zu einer radiologischen Untersuchung, die nicht älter als 14 Monate sein durfte. Der Vergleich wurde von einem Mitglied des IRC vorgenommen. Lag das Screening länger als sieben Tage vor der ersten Dosis der Prüfmedikation zurück, so mussten einige Untersuchungen wiederholt werden (körperliche Untersuchung, ECOG-Leistungs-Status, Blutbild- und Urinuntersuchungen, Schwangerschaftstest). Behandlungsphase: diese Phase, in der die Patienten die Prüfmedikation erhielten, bestand aus vier-Wochen Zyklen. Die radiologische Beurteilung des Tumors gemäß mRECIST Kriterien wurde alle 1 Wochen (± 5 Tage) bis zur Progression durch einen Prüfarzt vorgenommen. Die Tumorbeurteilung wurde durch das verblindete IRC durchgeführt, um das Ansprechen und/oder die Progression zu bewerten. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Progression (gemäß mRECIST Kriterien (dokumentiert durch den Prüfarzt) oder toxische Ereignisse oder im Protokoll spezifizierte Kriterien eintraten. Die Patienten wurden dann in der Nachbehandlungsphase 30 Tage (± 7 Tage) weiter untersucht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1.0 (11. Juni 2008)</u> Änderung aufgrund von Anmerkungen der FDA nach einer außerordentlichen Beurteilung des Protokolls: • Die Zeitpunkte für EKG und Pharmakokinetik wurden so abgeändert, dass beide Untersuchungen zeitlich übereinstimmen. • Nach einer Reduktion bzw. einer Verzögerung der Einnahme der Studienmedikation konnten die Patienten die Dosis erst wieder frühestens 2 Wochen, nachdem sie Grad ≤ 1 oder den Baseline Wert (oder niedriger) der Symptome, die zur Dosisreduktion führte, erhöhen. • Probanden, welche eine Dosierung der Studienmedikation von unter 75 g einmal täglich nicht vertrugen, wurden aus der Studienbehandlung genommen. • Kategorien zur Stratifizierung wurden abgeändert: Alter: • ≤ 65 Jahre • > 65 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorangegangener TKI Status • Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: ja • Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: nein Um die Heterogenität bei der Beurteilung des Ansprechens des Tumors zu minimieren, wurde die Aufnahme von Patienten mit nichtmessbarer Krankheit auf 31 (10% der gesamten Studienpopulation) limitiert. Das Einschlusskriterium bzgl. einer archivalen, Neu-Tumor Erfassung oder RET Mutation entfiel und der dazugehörige Text wurde in die erforderlichen Screeningverfahren eingearbeitet. Das Einschlusskriterium „Lebenserwartung >3 Monate“ entfiel. <u>Amendment 2.0 (24. September 2010)</u> Die Krankheitsprogression konnte beim Screening anstatt von einem verblindeten Radiologen auch durch den Prüfarzt des IRC beurteilt werden. Während der Vorbehandlungsphase waren Laborergebnisse von lokalen Laboren erlaubt, solange ein individueller Test beim zentralen Labor nicht verfügbar war. <u>Amendment 3.0 (16. November 2011)</u> Nach der Analyse des primären Endpunktes (progressionsfreies Überleben) konnte die Studie entblindet werden. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, die Möglichkeit hatten, die Studienmedikation abzubrechen und eine anschließende Therapie mit Medikamenten gegen den Krebs zu beginnen. Es gibt keine Möglichkeit, dass die mit Placebo-behandelten Patienten zu Cabozantinib wechseln. Patienten, die Cabozantinib erhalten, werden weiter damit behandelt. Alle Patienten werden weiterhin, wie im Studienprotokoll vorgesehen untersucht.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Histologisch bestätigte Diagnose eines nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Erkrankung ist messbar oder nicht messbar gemäß mRECIST Alter ≥ 18 Jahre 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus ≤ 2 3. Eine beim Screening mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen dokumentierte progressive Erkrankung (PD) gemäß mRECIST im Vergleich zu einem Screening innerhalb der letzten 14 Monate (Beurteilung durch den Arzt des IRC) 4. Wiedererlangung eines National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Grades ≤ 1 infolge klinisch signifikanter unerwünschter Ereignisse aufgrund einer Behandlung mit Antineoplastika, Prüfmedikation oder anderen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamenten, die vor der Randomisierung verabreicht wurden 5. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 500/mm^3, Thrombozyten ≥ 100 000/mm^3, Hämoglobin ≥ 9 g/dl, Bilirubin ≤ 1,5- fache über dem Normalwert (nicht zutreffend bei Patienten mit Morbus Meulengracht, Serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 2,5-fache über dem Normalwert 6. Einverständnis von sexuell aktiven Patienten zur Nutzung von medizinisch akzeptierten Verhütungsmethoden während der Studie sowie drei Monate nach Beendigung der Studienteilnahme (gilt nicht für sterilisierte Männer sowie nicht-gebärfähige Frauen) 7. Keine weitere Diagnose eines bösartigen Tumors (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs, Zervixkarzinom in situ oder bösartige Tumore, die ≥ 2 Jahre zuvor diagnostiziert wurden) sowie keine derzeitige Evidenz auf bösartige Tumore (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs oder Zervixkarzinom *in situ*) 8. Negativer Schwangerschaftstest von gebärfähigen Frauen (geschlechtsreife Frauen ohne vorherige Hysterektomie oder Frauen mit Menstruationsnachweis in den letzten 12 Monaten; Frauen, bei denen die Menstruation in den letzten 12 Monaten oder länger ausgeblieben ist, werden dennoch als gebärfähig eingestuft, wenn die Amenorrhoe möglicherweise auf eine vorherige Chemotherapie, Anti-Östrogene oder eine ovarielle Suppression zurückzuführen sind) <u>Ausschlusskriterien:</u> 9. Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder antiangiogenetische Therapie) innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C) 10. Bestrahlung von ≥ 25% des Knochenmarks 11. Behandlung mit weiteren Studienpräparaten innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung 12. Behandlung mit Cabozantinib 13. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern die Bestrahlung nicht ≥ 4 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen und der Patient ohne Steroide und ohne antikonvulsive Therapie ≥ 10 Tage lang stabil ist 14. Kürzlich aufgetretene klinisch signifikante Hämatemesis oder vor kurzem aufgetretene Hämoptysis von > 2,5 ml Blut oder weitere Anzeichen einer pulmonalen Hämorrhagie oder endobronchialen Läsion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis ≥ 1 (Einheit Gramm Protein pro Gramm Kreatinin) 16. Ernste zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung wie Hypertonie trotz optimaler Behandlung (zwei oder mehr beim Screening durchgeführte Blutdruckmessungen > 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch), unverheilte Operationswunden oder Herzrhythmusstörungen; bekannte Vergangenheit einer ernsten Erkrankung wie symptomatische Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten drei Monate, oder Myokardinfarkt, Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate 17. Schwangerschaft oder Stillen 18. Aktive Infektion, die einer systemischen Therapie bedarf 19. Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen von XL184 (Cabozantinib) oder des Placebos 20. Unvermögen, das Protokoll zu verstehen und einzuhalten oder die Einverständniserklärung abzugeben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Bis zu 140 Zentren in folgenden Regionen und darüber hinaus: Asiatisch-pazifischer Raum, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Intervention: 1 x tgl. 140 mg Cabozantinib oral Kontrolle: 1 x tgl. Placebo oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Dauer des progressionsfreien Überlebens Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrate bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung • Dauer des objektiven Ansprechens • Krankheitsstabilisierungsrate • Dauer der stabilen Erkrankung • Änderung des CTN-Wertes im Serum • Änderung des CEA-Wertes im Serum Explorative Endpunkt: Patient reported outcome (Beurteilung durch den Patienten): Änderung des Wertes im MDASI-Score Sicherheitsendpunkte: • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwere behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosismodifikation geführt haben • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder zu einer Unterbrechung der Einnahme geführt haben • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Behandlung in der Studie geführt haben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS sind unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung, proportionaler Hazards und bei einem Verhältnis von 2:1 (Cabozantinib: Placebo) 138 Ereignisse notwendig, um mit einer Power von 90% ein HR von 0,571 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% zu ermitteln. Dies entspricht einer 43%igen Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos oder einer 75%igen Verbesserung des medianen PFS von 8 Monaten auf 14 Monaten. Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt OS sind unter der Annahme einer einzigen Zwischenauswertung zum Zeitpunkt, wenn ein Informationsanteil von 31% erreicht ist (Zeitpunkt der primären Auswertung) und einer darauffolgenden primären Auswertung 217 Todesfälle notwendig, um mit einer Power von 80% ein HR von 0,667 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 4% zu ermitteln. Dies entspricht einer 33,3%igen Reduktion des Sterberisikos oder einer 50%igen Verbesserung des medianen Überlebens von 22 Monaten auf 33 Monaten. Es wird erwartet, dass insgesamt 315 Patienten randomisiert und nachverfolgt werden (210 Patienten im Studienarm XL184, 105 Patienten im Studienarm Placebo), um die benötigte Anzahl an Ereignissen innerhalb der Studiendauer (33 Monate für PFS, insgesamt ungefähr 66 Monate für OS) zu beobachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Am 15. Juni 2012 wurde eine Zwischenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Blockrandomisierung: zufällig permutierte Blöcke • Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) und Vorbehandlung mit TKI (Rezept vorhanden: ja/nein) • Zuteilungsverhältnis innerhalb jedes Stratums 2:1 (140 mg Cabozantinib 1x/tgl.: Placebo 1x/tgl.)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Placebogruppe erfolgte über ein zentrales Randomisierungssystem via Telefon, nachdem der Patient für geeignet befunden wurde. Die Randomisierung wurde bis zum Ende der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens aufrechterhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach einer schriftlich eingeholten informierten Einverständniserklärung wurde eine personenbezogene Identifikationsnummer zugeteilt. Nachdem die Berechtigung zur Studiendurchführung gegeben wurde, randomisierten die untersuchenden Studienstandorte die Probanden mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVR)/interaktiven Webrückmeldesystems (IWR). Das System bietet eine verblindete Bezeichnung der Verpackung der Studienmedikation. Für die nachfolgenden Besuche wurden zusätzlich verblindete Bezeichnungen für die Verpackung der Studienmedikation durch das System zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Gruppenzuteilung und Identität war für die Probanden, die behandelnden Ärzte, Studienzentren, IRC, Labore und das Personal der Exelixis and PPD, Inc., der Studienorganisation verblindet. Eine Ausnahme bildeten einige wenige Mitarbeiter, für deren Tätigkeit der Zugang zur Behandlungszuteilung erforderlich war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde in gleicher Weise wie die aktive Substanz bereitgestellt, sie waren identisch bzgl. Verpackung, Farbe, Größe und Form.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Progressionsfreies Überleben:</u> Hypothesen: H_0: $S(t)_{XL184} = S(t)_{Placebo}$ H_1: $S(t)_{XL184} / S(t)_{Placebo}$

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Um die Hypothesen der Dauer des PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen zu testen, wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren dieselben, die auch bei der Randomisierung verwendet wurden: Alter (≤ 65 vs. > 65) und vorangegangene TKI (ja vs. nein). Bei einemzweiseitigen Log-Rank-Test mit 90%-igen Power auf einem 5% Signifikanzniveau, zeigt sich bei 138 Ereignissen eine 75%ige Steigerung des PFS. Die mediane Dauer des PFS sowie die zugehörigen 95%-KI wurden für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Schätzung des Hazard Ratio wurde ein Cox- Regressions-Modell, mit den Behandlungsgruppen als Haupteffekt und den Stratifizierungsfaktoren Alter und TKI Status wie zuvor beschrieben, angewandt. <u>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Endpunktes war ereignisgesteuert und wurde bei 217 beobachteten Todesfällen in der ITT-Population durchgeführt. Damit wurde unter Verwendung eines Log-rank-Testes mit einer Power von 80% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4% ein HR von 0,667 ermittelt. Die Hypothese wurde über einen stratifizierten Log-Rank-Test getestet. Es wurden die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der PFS-Analyse verwendet. Das mediane Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das HR wurde über ein Cox-Regressionsmodell geschätzt bei welcher die Behandlungsgruppe als einzigen Haupteffekt und stratifiziert nach den gleichen Faktoren wie beim Log-rank-Test verwendet wurden. <u>Objektive Ansprechrate:</u> Die Nullhypothese wurde unter Verwendung eines Chi^2-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01% getestet. Eine stratifizierte Analyse nach der Cochrane-Mantel-Haenszel Methode wurde ebenfalls durchgeführt. Weiter wurden Häufigkeiten und Anteile der Probanden in den einzelnen Kategorien der BOR dargestellt. Punktschätzer der Objektiven Ansprechrate sowie die zugehörigen 95% und 99%-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls berechnet. <u>Krankheitsstabilisierungsrate:</u> Punktschätzer sowie 95%-KI wurden berechnet. Die KI wurden unter Annahme einer Angleichung an die Binomial-Verteilung berechnet. Da eine ausreichende Menge an Probanden beobachtet wurde, wurden unter Verwendung der Cochrane- Mantel-Haenszel Methode die Unterschiede bzgl. der Stabilisierungsrate der beiden Studienarme untersucht. <u>Dauer des objektiven Ansprechens bzw. der Krankheitsstabilisierung:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die mediane Dauer inkl. der zugehörigen 95%-KI des Ansprechens/der Krankheitsstabilisierung wurde für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. <u>Änderung des CTN- und CEA-Wertes im Serum zur Baseline:</u> Die Mittelwerte für CTN und CEA wurden berechnet um die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und den Werten vor und nach der Behandlung zu bestimmen. Dafür wurden t-Tests verwendet. <u>Änderung in MDASI:</u> Für die Subskalen von MDASI wurden Mittelwerte und Unterschiede zur Baseline-Messung berechnet. <u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> Die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkte werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nach folgenden Charakteristika wurden Subgruppenanalysen durchgeführt: • Alter (≤ 45, > 45 bis ≤ 65, > 65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (Kaukasier, Andere) • ECOG Status (0, ≥ 1) • Vorheriger TKI Behandlung (ja, nein, unbekannt) • Geographische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt) • RET Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt) und RETM918T-Mutationsstatus in der Subgruppe sporadische MTC (positiv, negativ, unbekannt) • Vorangegangene Anti-Krebs-Behandlung für MTC (keine, eine, ≥ 2) • Vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein) • Knochenmetastasen zur Baseline-Untersuchung (nur Knochenmetastasen, Knochen- und Weichteil-Metastasen, keine Knochenmetastasen)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 330 • Studienmedikation: n = 219 • Placebo: n = 111 b) Behandelte Patienten (Safety Population): N = 323 • Studienmedikation: n = 214 • Placebo: n = 109

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 330 • Studienmedikation: n = 219 • Placebo: n = 111
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Cabozantinib-Arm:</u> • Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n = 58 mRECIST n = 51 klinische Verschlechterung n = 7 • UE oder schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n = 35 • Tod n = 11 • Wunsch des Patienten, kein UE n = 9 • Entscheidung des Prüfarztes, kein UE n = 2 • Keine Studienmedikation erhalten n = 5 • Andere n = 1 <u>Placebo-Arm:</u> • Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n = 67 mRECIST n = 60 klinische Verschlechterung n = 7 • UE ohne schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n = 9 • Tod n = 5 • Wunsch der Testperson, kein UE n = 13 • Kein Placebo erhalten n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Beginn der Rekrutierung:</u> 10. September 2008 Screening-Phase: 28 Tage Behandlungs-Phase: vierwöchige Zyklen Nachbeobachtung: 30 (+ 7) Tage nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende: Juni 2019

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CEA: Carcinoembryonales Antigen (Carcinoembryonic Antigen); CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTN: Calcitonin; dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDA: Food and Drug Administration; g: gram; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to treat; IVR: Interaktive Sprachdialogsystem; IWR: Interaktive

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Webrückmeldesystem; KI: Konfidenzintervall; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mm^3: Kubikmillimeter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; MRT: Magnetresonanztomographie; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection; Tgl.: Täglich; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). **a: nach CONSORT 2010.** Informationen gemäß Modul 4 Cabozantinib [24]		

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

Abbildung 4-41 (Anhang): Patientenfluss in der Studie EXAM
mResist; Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis.

Studien für den indirekten Vergleich – Cabozantinib oder Vandetanib

Koehler et al., 2022

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Koehler *et al.*, 2022

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/Rationale	RET-Varianten sind die häufigsten onkogenen Ereignisse bei MTC. Bei fortgeschrittener Erkrankung sind die MKI Cabozantinib und Vandetanib die zugelassene Standardtherapie, unabhängig vom RET-Status. Das tatsächliche Ergebnis von Patienten mit RET-positivem MTC, die mit MKIs behandelt werden, ist bisher unzureichend beschrieben.
3	Zielsetzungen	In der Registeranalyse werden die Auswirkungen des somatischen RET-Onkogens und des Keimbahn-RET-Onkogens auf die Prognose, die Ansprechraten auf die Behandlung und die unerwünschten Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC, die in Deutschland mit den Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib in Deutschland behandelt wurden, beschrieben.
Methoden		
4	Studiendesign	Retrospektive Multicenter-Registeranalyse mit Daten aus vier deutschen Versorgungszentren.
5	Rahmen	Die Patientendaten stammen aus dem Register und der Biobank für seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen in Würzburg, einem multi-institutionellem Register, aus dem bis 2013 retrospektive und ab 2014 prospektive Patientenunterlagen von 48 MTC-Patienten mit Diagnosestellung zwischen 1990 und 2019 aus vier deutschen Versorgungszentren gesammelt wurden.
6	Studienteilnehmer	Folgende Kriterien mussten erfüllt sein: Patienten mit - histologisch bestätigter MTC, die eine MKI-Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib in der ersten oder zweiten Linie der systemischen Behandlung mit Informationen oder mit zur Verfügung stehendem Gewebe zur Untersuchung auf somatische oder Keimbahnmutationen des RET-Onkogens (Geeignete Gewebe sind formalinfixierte, in Paraffin eingebettete Gewebe von primären oder Wiederholungsoperation, idealerweise < 10 Jahre alt; Gewebeblöcke werden bevorzugt, ungefärbte Gewebeschnitte können möglich sein, wenn eine ausreichende Größe des Gewebes und eine ausreichende Anzahl von ungefärbte Objektträger vorhanden sind) - schriftlicher Einverständniserklärung zur Teilnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für prospektiv eingeschlossene Patienten - Erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter) wurden retrospektiv in diese Studie aufgenommen. Patienten ohne verfügbares geeignetes und quantitativ ausreichendes Tumorgewebe wurden ausgeschlossen. Zum Datenschnitt am 30. Oktober 2020 wurde eine Analyse für die Teilpopulation der Patienten mit MTC durchgeführt, die in der Erst- und Zweitlinientherapie mit MKI behandelt wurden. Mindestens in einer der beiden Therapielinien erfolgte entweder eine Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib. Von den 58 Patienten dieser Teilpopulationen wurden 10 Patienten ausgeschlossen, da für sie keine Information zum Vorliegen einer RET-Mutation vorlag bzw. keine Gewebeproben zur Bestimmung des RET-Status zur Verfügung standen. Es wurden 48 Patienten eingeschlossen. Insgesamt hatten 44 der 48 Patienten (92%) Keimbahn- oder somatische RET-Varianten. Die M918T-Variante wurde in 29 der 44 Fälle (66%) gefunden. Insgesamt hatten 2 der 32 Patienten (6%) mit einer somatischen RET-Variante weitere somatische Varianten, während bei einem Patient (3%) mit einer Keimbahn-RET-Variante zusätzliche Varianten gefunden wurden. Nur einer der 48 Patienten (2%) hatten eine pathogene HRAS-Variante, und in 3 Fällen wurden keine Varianten gefunden. Alle 48 Patienten erhielten eine Erstlinien-MKI-Behandlung (44 mit somatischen/Keimbahn-RET-Mutationen, 4 ohne RET-Mutation). Es wurden 25 Patienten in der zweiten Linie mit MKI behandelt (22 mit somatischen/Keimbahn-RET-Mutationen, 3 ohne RET-Mutation). Insgesamt wurden 18 Patienten mit Cabozantinib behandelt (15 mit somatischen/Keimbahn-RET-Mutationen, 3 ohne RET-Mutation) und 47 Patienten wurden mit Vandetanib behandelt (43 mit somatischen/Keimbahn-RET-Mutationen, 4 ohne RET-Mutation)
7	Variablen	Es wurden alle im Register verfügbaren Daten, die für die Beantwortung der gegenständlichen Fragestellung relevant sind, extrahiert.
8	Datenquellen/Messmethoden	Zu den erhobenen Endpunkten gehören - Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben - Objektive Ansprechrate - Unerwünschte Ereignisse
9	Bias	Die Register-Analyse wurde als multizentrische Analyse in vier deutschen Versorgungszentren durchgeführt. Folgende Punkte wurden als potenzielle Risikofaktoren bewertet, die die Ergebnisparameter beeinflussen: - Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Beginn der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		MKI, - Union for International Cancer Control (UICC)-Stadium bei der Erstdiagnose, - Art der Erstlinientherapie und die - Anzahl der Metastasen bei der Diagnose
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Anzahl der Patienten im Register, die die Kriterien erfüllen. Es findet demnach keine Fallzahlschätzung statt.
11	Quantitative Variablen	Es wurden keine quantitativen Variablen erhoben.
12	Statistische Methoden	Statistische Analysen wurden mit der R Statistical Software Version 4.0.4 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Microsoft Office Excel Version 16.55 wurde für zusätzliche Analysen verwendet. Für jede Gruppe wurde das mediane Gesamtüberleben und das mediane progressionsfreie Überleben berechnet. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das objektive Ansprechen auf die Behandlung wurde basierend auf klinischer Routine-Bildgebung in Anlehnung an RECIST 1.0 und 1.1 gemessen und in Form von Häufigkeiten und Prozentsätzen in Tabellen beschrieben. Für die Sicherheitsanalysen wurden die Häufigkeiten und Prozentsätze der unerwünschten Ereignisse in Tabellen für die mit Cabozantinib bzw. Vandetanib behandelten Patienten beschrieben.
Resultate		
13	Teilnehmer (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 58 MTC-Patienten aus dem Register mit Cabozantinib oder Vandetanib in der ersten oder zweiten Linie der systemischen Behandlung identifiziert. Von ihnen lagen bei 10 Patienten keine Informationen oder Gewebe zur Untersuchung auf somatische oder Keimbahnvarianten des RET-Onkogens vor. Somit wurden 48 in Frage kommende Patienten in die Studie aufgenommen.

HRAS: Harvey rat sarcoma virus oncogene; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; UICC: Union for International Cancer Control

a: nach RECORD 2015.

Informationen gemäß Koehler *et al.*, 2022 [37; 38]

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

Abbildung 4-42: Patientenfluss aus Koehler *et al.*, 2022
MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection.

Studien für den indirekten Vergleich – Vandetanib

Studie 008 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 07. März 2013; Wells et al., 2010)

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 008

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	**Einschlusskriterien:** 1. Einverständniserklärung unterschrieben 2. Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 3. Histologisch bestätigte Diagnose: MEN2A, MEN2B oder FMTC mit einer charakteristischen Keimzellmutation im RET Protoonkogen (Tumorblock, PCR Analyse und/oder Familienhistorie wird angefordert, um die Diagnose zu bestätigen). Die Unterlagen müssen in der Patientenakte vorliegen. 4. WHO Performance Status 0-2 5. Fähig, die Studienmedikation zu schlucken 6. Mindestens eine messbare Läsion von mindestens 1 cm Durchmesser in CT-Aufnahme oder 2 cm mit konventionellen Techniken 7. Negativer Serum-Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen: mind. 1 Jahr postmenopausal, Sterilisation oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (oral verabreichtes Verhütungsmittel, Barrieremethoden, zugelassenes Implantat, Langzeitinjektion, intra-uterine Methode oder Ligatur der Eileiter) Männer: Vasektomie oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode während der Studiendauer 8. Schlucken der Medikation als ganze Tablette ohne Kauen, Zerkleinern oder Teilen **Ausschlusskriterien:** 1. Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mind. 4 Wochen vor der ersten Dosis bestrahlt und stabil ohne Behandlung mit Steroiden für mind. eine Woche 2. Nachweis eines Phäochromozytoms, basierend auf einem Vorkommen von Katecholaminen im Urin in der 24 h Untersuchung 3. Weniger als 1,5 x 10^9/l Neutrophile oder weniger als 100 000/mm^3 Thrombozyten 4. Serum Bilirubin größer als 1,5 x ULRR 5. Serum Kreatinin größer als 1,5 x ULRR 6. Kaliumkonzentration kleiner als 3,5 mEq/l, Kalzium (ionisiertes Kalzium oder für Albumin adjustiertes) oder Magnesium Konzentrationen außerhalb der Normalwerte, sofern nicht von AstraZeneca genehmigt. Zugabe von Elektrolyten ist möglich. 7. ALT oder AST größer als 2,5 x ULRR bzw. ALT oder AST größer als 5,0 x ULRR, falls der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Lebermetastasen diagnostiziert oder alkalische Phosphatase größer als 2,5 x ULRR 8. Vorliegen einer schweren oder unkontrollierten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		systemischen Krankheit, einschließlich Hepatitis B oder HIV. Ein Screening für chronische Krankheiten ist nicht erforderlich, obwohl Patienten mit bekannten chronischen Krankheiten nicht eingeschlossen werden sollten. 9. Signifikanter kardiologischer Vorfall (einschließlich symptomatischem Herzfehler, Herzinfarkt oder Angina) innerhalb der letzten 3 Monate vor der ersten Studiendosis oder Vorhandensein einer kardiologischen Krankheit, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöht 10. Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Trigeminus, ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3) oder Vorgeschichte einer symptomatischen oder fortwährenden ventrikulären Tachykardie. Klinische Signifikanz wird durch den Prüfarzt bestimmt. 11. Chronisches Vorhofflimmern 12. Vorgeschichte von QTc Intervall Verlängerungen bei anderen Medikamenten 13. Angeborenes langes QT Syndrom 14. QTc nach Bazett-Korrektur nicht messbar oder ≥ 480 ms bei der EKG Screening-Untersuchung. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc Intervall ≥ 460 ms beim Screening EKG hatte, konnte das Screening EKG nach mindestens 24 h wiederholt werden. Die durchschnittliche QTc beider EKGs musste dann unter 460 ms liegen. Falls ein Patient nach diesem Kriterium einschließbar ist, wird als Baseline EKG Wert der Durchschnitt aus diesen beiden EKGs und dem EKG direkt vor der ersten Gabe der Studienmedikation verwendet. 15. Verbotene Begleitmedikation in dieser Studie einschließlich 5-Hydroxtryptamin 3 Antagonisten: starke und mittlere CYP3A4 Hemmer, starke und mittlere CYP3A4 Induktoren, Medikationen, die das QTc Intervall verlängern oder Torsades de Pointes hervorrufen, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen. Siehe auch Kapitel 3.4.9.1 „Cancer and other concomitant treatment“ im Studienprotokoll. 16. Vorgeschichte von linksventrikulärer Ejektionsfraktion weniger als 45%, gemessen durch MUGA oder EKG für Patienten mit früherer Anthrazyklin Therapie (Gesamtdosis > 450 mg/m^2) oder signifikante kardiovaskuläre Krankheit oder Brustbestrahlung, wie vom Prüfarzt bestimmt. 17. Unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg) 18. Jegliche andere Malignität oder Vorgeschichte einer Malignität in den letzten 5 Jahren, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen (mit Ausnahme von Nichtmelanom-Hautkrebs oder Carcinoma *in situ* der Zervix) 19. Chemotherapie und/oder Bestrahlungstherapie, falls

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		diese nicht in den letzten 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation endeten 20. Jegliche ungelöste chronische Toxizität mit CTCAE Grad > 2 von vorheriger Antitumor Therapie, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen. 21. Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 30 Tagen (abgesehen von Studien zur Lebensqualität) 22. Aktuell schwanger oder stillend **Herkunft:** Patienten aus den Vereinigten Staaten von Amerika oder Frankreich
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC erhielten eine Erstbehandlung mit einmal täglich 300 mg oralem Vandetanib.
5	Studienziel	**Primäres Ziel:** Bewertung der objektiven Ansprechrate von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC, die mit 300 mg Vandetanib als Monotherapie behandelt wurden. Eine beobachtete Ansprechrate größer 0% wurde als Studienziel definiert. **Sekundäre Ziele:** 1. Untersuchung des biochemischen Ansprechens von CTN bei Behandlung mit Vandetanib 2. Untersuchung, ob Vandetanib zu einem Rückgang der Stuhlgangshäufigkeit und Verbesserung der Stuhlgangkonsistenz bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit vererbbarem hereditärem MTC führt 3. Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (PFS) 4. Untersuchung der Krankheitskontrollrate (DCR), der Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) und der Dauer der Krankheitskontrolle 5. Bewertung des WHO Performance Status 6. Beschreibung der Pharmakokinetik in dieser Population 7. Beschreibung des pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Zusammenhangs zwischen der Vandetanib Exposition und Veränderungen der QTc Verlängerung, der seltenen Ereignisse, des Ansprechens, der Zeit bis zur Schmerzprogression und Veränderungen der CTN- und CEA-Konzentration 8. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vandetanib in dieser Patientenpopulation **Explorative Ziele:** 1. Untersuchung des basalen CTN Levels nach einem Kalzium-Pentagastrin-Stimulationstest in ausgewählten Patienten mit einem kompletten biochemischen Ansprechen. 2. Untersuchung, ob eine Veränderung des Baseline Plasma Level des VEGF, bFGF und CEA prognostischen Wert bei Patienten mit MTC hat und das Ansprechen von Vandetanib verändert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Effekt von Vandetanib auf DNA-Mikroarray Muster 4. Effekt von Vandetanib auf die Lebensqualität und auf vom Tumor hervorgerufene Diarrhö unter Verwendung des FACIT-D
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primäres Zielkriterium:** Objektive Ansprechrate (ORR) nach den modifizierten RECIST Kriterien. Die ORR ist definiert als der Prozentsatz an Patienten, die eine komplette oder partielle Remission (bestätigt nach mindestens 4 Wochen) hatten. **Sekundäre Zielkriterien:** 1. Biochemisches Ansprechen: Änderung gegenüber des Baselinewertes bei CTN nach Behandlung mit Vandetanib 2. Symptomatisches Ansprechen: Änderung gegenüber des Baselinewertes der Stuhlgangshäufigkeit und -konsistenz bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit vererbbarem hereditärem MTC nach Behandlung mit Vandetanib 3. Progressionsfreies Überleben (PFS) gemessen von der ersten Dosisgabe bis Progression oder Tod 4. Krankheitskontrollrate (DCR; Rate der Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 24 Wochen) 5. Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) gemessen vom Beginn des Ansprechens bis zur Progression. Weitere Berechnungsweise, die ebenfalls ausgewertet wird, ist die Dauer von der ersten Dosis bis zur Progression für Patienten mit einem objektiven Ansprechen. 6. Dauer der Krankheitskontrolle gemessen von der ersten Dosisgabe bis zur Progression. 7. Bewertung des WHO Performance Status **Explorative Zielkriterien:** 1. F-18-FDG-PET 2. Kalzium-Pentagastrin-Stimulationstest 3. CEA Level 4. DNA-Mikroarray Muster 5. FACIT-D 6. RET, Phospho-RET, EGFR, Phospho-EGFR, VEGFR-2, Phospho-VEGFR-2, MAPK, Phospho-MAPK, SH2-enthaltendes Protein, Phospho-SH2-enthaltendes Protein
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Die Studie hatte ein zweistufiges Design mit jeweils 15 geplanten Patienten pro Stufe. Falls nach den ersten 15 Patienten kein einziges Ansprechen vorlag, wurden keine weiteren Patienten rekrutiert. Es wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode,	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	Verblindung	Keine Verblindung, offene zweistufige Phase 2 Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Keine Angaben verfügbar
11	Statistische Methoden	Grundlage: Intention-To-Treat-Prinzip Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wurden keine statistischen Vergleiche durchgeführt. **Berechnung der Zielkriterien** Berechnung von exakten 95%-KI zu den Endpunkten ORR, CTN-Ansprechen, DCR Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „PFS“ „Duration of Disease Control“ und „DOR“, einschließlich dem medianen Überleben und entsprechendem 95%-KI. Berechnung des Mittelwerts, Medians, der Standardabweichung sowie Maximum und Minimum für Endpunkte mit stetigen Zielparametern (z. B. FACIT-D Score und die Laborwerte). Zusammenhänge verschiedener Parameter (z B. Vandetanib-Plasmakonzentration und unerwünschte Ereignisse) wurden anhand von Korrelationen dargestellt.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13	Rekrutierung	Prüfzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika und Frankreich Erster Patient aufgenommen: November 2004 Letzter Patient abgeschlossen: Februar 2008
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Keine Angaben verfügbar
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Screening: 35 Patienten In die Studie eingeschlossen und behandelt: 30 Patienten Vorzeitiger Studienabbruch: 13 Patienten

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor; CEA: Karzinoembrionisches Antigen (Carcinoembrionic Antigen); cm: Zentimeter; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTN: Calcitonin; CYP3A4: Cytochrom P450 (Subtyp 3A4); DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid); EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EKG: Elektrokardiogramm; FACIT-D: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Patients With Diarrhea; F-18-FDG-PET: 2-[F-18] Fluor-2-deoxy-D-glucose-Positronenemissionstomographie; FMTC: Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
(Familial Medullary Thyroid Cancer); h: Stunde (Hour); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; MEN2(A/B): Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 A bzw. B; mEq: Milliäquivalent (Milliequivalent); mg: Milligramm; mm^3: Kubikmillimeter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; ms: Millisekunde; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); MUGA: Radionuklid-Ventrikulographie (Multigated Acquisition); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SH2: Scr Homology 2 Domain; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; ULRR: Oberes Limit des Referenzbereichs (Upper Limit of the Reference Range); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF(R-2): Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor 2); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization). a: Nach TREND 2004. Hinweis: Informationen gemäß Modul 4A Vandetanib, Stand: 07. März 2013 [29]. Es wird hinsichtlich des verwendeten Formates von diesem Modul abgewichen, da der pharmazeutische Unternehmer dort das STROBE-Statement verwendet hat; da es sich bei der Studie 008 jedoch um eine nicht-randomisierte Studie und nicht um eine Beobachtungsstudie handelt, ist die Verwendung des TREND-Statements hier angemessener.		

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

Abbildung 4-43 (Anhang): Patientenfluss in der Studie 008
mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse.

Studie 104 (Modul 4A Vandetanib, Stand: 30. September 2021)

Tabelle 4-129 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 104

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	Die Studie 104 wurde durchgeführt, um die Auflage der befristeten Zulassung von Vandetanib zu erfüllen. Das Nutzen/Risikoverhältnis von Vandetanib 300 mg sollte unter den Bedingungen im Versorgungsalltag bei RET-negativen und RET-positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom untersucht werden.
3	Zielsetzungen Spezifische Zielsetzungen einschließlich (vorab festgelegter) Hypothesen	Bewertung des Nutzen/Risikoverhältnisses von Vandetanib (300 mg) bei RET-negativen und RET-positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom
Methoden		
4	Studiendesign • Wichtige Elemente des Studiendesigns	Dies ist eine prospektive internationale, multizentrische, nicht interventionelle, offene Beobachtungsstudie mit RET-positiven und RET-negativen Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom behandelt mit Vandetanib. Da die Rekrutierung der RET-negativen Patienten schwierig verlief, wurden RET-negative Patienten in den Studienzentren auch retrospektiv eingeschlossen. Des Weiteren wurden auch insgesamt 47 Patienten der pivotalen Studie D4200C00058 mit neu analysierten RET-Status eingeschlossen. <u>Amendment 2 (21. Juni 2019):</u> • Anpassung der Patientenzahl auf 20 – 25 RET-positive und 20 – 25 RET-negative Patienten • Zusätzlich retrospektiver Einschluss von RET-negativen Patienten an den Studienzentren Prospektiver und retrospektiver Einschluss von Patienten aus der randomisierten Phase 3 Studie D4200C00058, bei denen der RET-Mutationsstatus initial unbekannt war, und bei denen der Mutationsstatus anhand von archivierten Tumorproben nachträglich bestimmt werden konnte.
5	Rahmen • Rahmen (Setting) und Ort der Studie • Relevante zeitliche Angaben (Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der	Die Studie wurde in 30 Studienzentren in 8 Ländern durchgeführt: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Luxemburg, Niederlande, Spanien, Vereinigtes Königreich. • Erster Patient eingeschrieben: Februar 2014 • Rekrutierungsende: Juli 2020 • Daten Cut-off: 17. Dezember 2020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung und Datensammlung)	• Mittlere Dauer des Follow-Ups für RET-positive Patienten 24 Monate und für RET-negative Patienten 29 Monate

6	Studienteilnehmer
	(a) Kohortenstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung.
	Fallkontrollstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen.
	Querschnittsstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an.
	(b) Kohortenstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an.
	Fallkontrollstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an.
		• Anfänglich angestrebte Anzahl zu rekrutierender Patienten: 80 (40 RET-positiv und 40 RET-negativ)
		• Tatsächlich rekrutierte Patienten: 97, davon 91 in der Studienpopulation zur Untersuchung der Sicherheit und davon 75 Patienten in der Untersuchung der Wirksamkeit (55 RET-positiv und 20 RET-negativ)
		
		Beim Einschluss in die Studie wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt.
		
		<u>Einschlusskriterien</u>:
		• Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung
		• Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter für prospektiv eingeschlossene Patienten, keine Einschränkung für retrospektiv eingeschlossene Patienten
		• Histologische Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom
		• Patienten mit symptomatischen und aggressiven sporadischen MTC mit einer nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankung
		• Messbare Erkrankung:
		  ○ Bestätigte Bewertung innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der Behandlung, und
		  ○ Definiert nach den RECIST Kriterien 1.1 bestimmt mittels CT oder MRT: mindestens eine nicht bestrahlte Läsion von ≥ 10 mm im längsten Querschnitt (außer bei Lymphknoten, die ≥ 15 mm in der Kurzachse messen mussten), die für mehrfache Messungen geeignet waren. Kalzifizierte Läsionen wurden nicht als Zielläsionen bestimmt, außer es waren keine anderen messbaren Läsionen vorhanden.
		  ○ Bei Patienten mit bekanntem RET-Mutationsstatus:
		  ▪ Bei prospektiv rekrutierten Patienten, die Vandetanib verordnet bekamen: positiver oder negativer RET-Mutationsstatus
		  ▪ Bei prospektiv rekrutierten Patienten, die kein Vandetanib verordnet bekamen: negativer RET-Mutationsstatus
		  ▪ Bei retrospektiv rekrutierten Patienten, die Vandetanib nicht verschrieben bekommen hatten oder Vandetanib verschrieben bekommen hatten: negativer RET-Mutationsstatus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ Bei prospektiv rekrutierten Patienten wurde der RET-Mutationsstatus 18 Monate vor Einschluss in die Studie bestimmt. Es wurde empfohlen, eine Probe zu verwenden, die 6 Monate vor Einschluss entnommen wurde. Bei retrospektiv eingeschlossenen RET-negativen Patienten konnte der RET-Mutationsstatus 18 Monate vor oder nach Behandlungsbeginn bestimmt werden. • Bei prospektiv eingeschlossenen Patienten, die neu Vandetanib bekommen haben, erfolgte die Verschreibung gemäß der SmPC. Die Startdosis konnte bei Patienten mit moderaten Nierenfunktionsstörungen auf 200 mg reduziert werden. Bei retrospektiv eingeschlossenen Patienten war eine Einnahme gemäß der SmPC nicht gesichert. • Die Entscheidung zur Verordnung von Vandetanib wurde unabhängig vom Studieneinschluss getroffen. <u>Ausschlusskriterien</u>: • Vorangegangene Behandlung mit Vandetanib gegen das medulläre Schilddrüsenkarzinom; nicht zutreffend für retrospektiv rekrutierte Patienten • Teilnahme oder geplante Teilnahme an einer klinischen Studie; nicht zutreffend für retrospektiv eingeschlossene Patienten • Kontraindikationen gemäß der SmPC; nicht zutreffend für retrospektiv eingeschlossene Patienten und Patienten, die kein Vandetanib bekamen o Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion o Serum Bilirubin > 1,5 x ULN o Patienten mit einem QT Intervall über 480 ms ▪ Angeborenes Long-QT-Syndrom ▪ Medikamente, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung oder Torsade de pointes führen können: Arsen, Cisaprid, Erythromycin intravenös, Toremifen, Mizolastin, Moxifloxazin, Klasse IA und III Antiarrhythmika mit anderen Medikationen o Aktuell schwanger oder stillend o Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder Hilfsstoffen • Kalium, Magnesium oder Kalzium außerhalb der normalen Laborwerte
7	Variable • Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren;	Ziel war es, das positive Nutzen/Risikoverhältnis von Vandetanib in der Dosierung 300 mg im Versorgungsalltag bei Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom sowohl für Patienten mit RET-positivem als auch für Patienten mit RET-negativem Mutationsstatus zu bestätigen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

	geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an.	Außerdem sollte der klinische Ausgang (inklusive PFS und ORR) von Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus, die kein Vandetanib erhalten hatten, untersucht werden.
		
		<u>Endpunkte zur Wirksamkeit</u>
		1. Progressionsfreies Überleben (PFS)
		2. Objektive Ansprechrate (ORR)
		3. Bestes Gesamtansprechen (BOR)
		4. Krankheitskontrollrate (DCR)
		5. Dauer des Ansprechens (DOR)
		6. Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
		7. Biochemisches Ansprechen (gemessen durch CTN und CEA)
		8. Dauer des Follow-Ups, definiert als Datum der letzten Bewertung nach RECIST – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1
		
		Radiologische Auswertung mittels RECIST Kriterien. Die Erhebungszeitpunkte fanden nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten statt.
		
		<u>Endpunkte zur Sicherheit</u>
		
		• Die Sicherheit wurde basierend auf UE, Vitalparametern, EKG-Daten und Laborparametern bewertet.
		
		<u>Endpunkte zur Verträglichkeit</u>
		
		• UE vor Beginn der der Behandlung: Reaktionen, die zwischen der Aufklärung und der ersten Dosis Vandetanib auftraten
		• UE während der Behandlung:
		  o Jedes UE, das nach der ersten Dosis von Vandetanib auftrat
		  o Jedes UE, bei dem sich die Schwere nach der ersten Dosis Vandetanib verschlechterte
		• SUE
		  o die zum Tod führten
		  o lebensbedrohlich waren
		  o zu Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten
		  o zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führten
		  o Geburtsdefekte
		  o medizinisch bedeutend waren
		• UE, die zum dauerhaften Abbruch der Einnahme von Vandetanib führten
		• Schweregrad der UE (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder behindernd, Tod)
		• UE, die zum Abbruch der Studie führten
		• UE, die im Zusammenhang mit Vandetanib standen
		• UE, die zum Tod führten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Erhobene Parameter:
		Im Studienverlauf mehrmals erhoben (genaue Erhebungszeitpunkte siehe Studienbericht):
		• Vitalparameter:
		  ○ Puls
		  ○ Blutdruck
		  ○ Körpertemperatur
		• EKG, QTc-Intervall
		• Begleitmedikation
		• Symptome
		• Opioidverbrauch
		• Laborparameter
		  ○ Elektrolyte (Natrium, Kalzium, Magnesium)
		  ○ TSH
		  ○ Nierenfunktion (Kreatinin Clearance)
		  ○ Leberfunktion (Bilirubin, AST, ALT, GGT, alkalische Phosphatase)

8	Datenquellen/ Messmethoden • Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- und Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt.	Prospektive Patienten: Daten wurden durch das Studienpersonal in einem webbasierten Datenerfassungs-System erfasst Retrospektive Patienten: Daten wurden aus den Datenbanken der jeweiligen Studienzentren und Krankenakten der Patienten (Rekrutierungsgrenze Jahr 2010) herausgesucht und übermittelt. Die Daten wurden in ein eCRF übertragen.
9	Bias • Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen.	• Ein zentraler Review der bildgebenden Verfahren erfolgte nicht. • Es wurde eine Datenqualitätsbewertung durchgeführt, um einen Bias durch das Datenhandlung zu vermeiden.
10	Studiengröße • Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde.	• Die ursprünglich geplante Studiengröße von 80 Patienten (je 40 RET-positiv und 40 RET-negativ) wurde auf Grund von Rekrutierungsschwierigkeiten angepasst. • Sponsor und EMA stimmten überein, dass eine Studiengröße von 40 – 50 Patienten ausreicht, wobei jeweils 20 – 25 Patienten einen positiven bzw. negativen RET-Mutationsstatus haben sollten. Dafür wurde eine ORR von 35% angenommen.
11	Quantitative Variablen • Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit	Quantitative Variablen wurden durch die Anzahl der beobachteten Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum beschrieben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	quantitativen Variablen umgegangen wurde. • Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	
12	Statistische Methoden a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden. (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden. (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde. d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls, wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde Fallkontrollstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls, wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde. Querschnittsstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, welche die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen. e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen.	Es wurden verschiedene <u>Analysepopulationen</u> festgelegt: • Sicherheitspopulation – alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vandetanib erhalten haben • Population zur Untersuchung der Wirksamkeit – alle randomisierten Patienten, welche die Einschusskriterien erfüllen <u>Qualitative Variablen</u> wurden durch beobachtete Werte, Prozentangabe, Anzahl fehlender Werte, falls geeignet 2-seitiges 96%-KI des Verhältnisses beschrieben (Patienten mit fehlenden Angaben wurden in die Prozentangaben nicht eingeschlossen). Für <u>Ereigniszeitanalysen</u> wurden die mediane Zeit bis zum Ereignis und Anzahl und Prozent von jeder Gruppe unter Risiko zum letzten Beobachtungszeitpunkt beschrieben. Die Analysen wurden nach RET-Mutationsstatus, Studie und Gesamtpopulation (es sei denn anders beschrieben, für bestimmte Variablen) durchgeführt. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
Resultate		
13	Teilnehmer a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die	Es wurden 97 Patienten eingeschlossen (40 prospektive Patienten [30 RET-positiv, 7 RET-negativ]; 10 retrospektive RET-negative Patienten; 47 Patienten aus der Studie D4200C00058 [36 RET-positiv und 11 RET-negativ]). Von den insgesamt 97 Patienten erhielten jedoch 6 kein Vandetanib. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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. b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an. c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm.	Studienpopulation zur Untersuchung der Sicherheit umfasst daher 91 Patienten. Es waren insgesamt 22 Patienten nicht auswertbar. Gründe dafür waren: • Keine auswertbare RECIST-Bewertung zu Baseline (n = 15) • Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 6) • Kein Vandetanib erhalten (n = 1) Es liegt kein relevantes Flussdiagramm vor.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CEA: Karzinoembrionisches Antigen (Carcinoembrionic Antigen); CT: Computertomographie; CTN: Calcitonin; DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); eCRF: Elektronischer Fallberichtsbogen (electronic Case Report Form); EKG: Elektrokardiogramm; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SmPC: Summary of Product Characteristics; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal).

a: Nach STROBE 2007.

Hinweis: Informationen gemäß Modul 4A Vandetanib, Stand: 30. September 2021 [34]

Valerio et al., 2020

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Valerio *et al.*, 2020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	Ziel der Studie war die Identifizierung von epidemiologischen, klinischen, pathologischen und/oder genetischen Faktoren von MTC-Patienten, die ein langes und anhaltendes Ansprechen auf eine Behandlung mit Vandetanib von mindestens 12 Monaten oder länger vorhersagen können.
3	Zielsetzungen Spezifische Zielsetzungen einschließlich (vorab festgelegter) Hypothesen	Siehe Punkt 2
Methoden		
4	Studiendesign • Wichtige Elemente des Studiendesigns	Es handelt sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie. Die Datenbasis bilden Patientenakten von 79 MTC-Patienten, die im Universitätskrankenhaus Pisa (Italien), Abteilung Endokrinologie innerhalb von klinischen Studien oder nach Marktzulassung mit kommerziell verfügbarer Ware mit Vandetanib behandelt wurden.
5	Rahmen • Rahmen (Setting) und Ort der Studie • Relevante zeitliche Angaben (Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und Datensammlung)	Die Studie wurde an einem Studienzentrum in Italien durchgeführt. • Studienzeitraum: Februar 2007 bis Dezember 2018

6	Studienteilnehmer
	(a) Kohortenstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung.
	Fallkontrollstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen.
	Querschnittsstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer
		Eine Fallzahlplanung fand nicht statt. Alle Patienten wurden am selben Studienzentrum (Universitätskrankenhaus Pisa, Abteilung Endokrinologie) behandelt.
		
		<u>Einschlusskriterien</u>:
		• Histologisch bestätigtes, nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC
		• Schriftliche Einverständniserklärung zur Verwendung der klinischen und biochemischen Daten für wissenschaftliche und Studienzwecke
		• Für Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen waren:
		  ○ Erfüllung der Einschlusskriterien der jeweiligen Studie (z. B. radiologische Krankheitsprogression gemessen anhand der modifizierten RECIST Kriterien)
		  ○ Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme
		
		<u>Ausschlusskriterien</u>:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	sowie die Methoden ihrer Auswahl an. (b) Kohortenstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an. Fallkontrollstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an.	• Für Patienten, die in klinischen Studien eingeschlossen waren: Nicht-Erfüllung der Ausschlusskriterien der jeweiligen Studie (z. B. signifikante Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz) • Für Patienten, die Vandetanib nach Marktzulassung erhalten haben: Vorliegen relevanter Gründe für die Nicht-Eignung für eine Therapie (z. B. QTc Intervall > 480 ms)
7	Variable • Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an.	Ziel der Studie war die Identifizierung von epidemiologischen, klinischen, pathologischen und/oder genetischen Faktoren von MTC-Patienten, die ein langes und anhaltendes Ansprechen auf eine Behandlung mit Vandetanib von mindestens 12 Monaten oder länger vorhersagen können. <u>Endpunkte</u> 1. Objektive Ansprechrate (ORR) 2. Progressionsfreies Überleben (PFS) 3. Morphologisches Ansprechen (RECIST) 4. Biochemisches Ansprechen (gemessen durch CTN und CEA) 5. Sicherheit und Verträglichkeit (Erhebung von UE)
8	Datenquellen/ Messmethoden • Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- und Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt.	Die Datenbasis bilden Patientenakten von 79 MTC-Patienten, die im Universitätskrankenhaus Pisa (Italien), Abteilung Endokrinologie innerhalb von klinischen Studien oder nach Marktzulassung mit kommerziell verfügbarer Ware mit Vandetanib behandelt wurden.
9	Bias • Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen.	Es liegen keine relevanten Angaben vor.
10	Studiengröße	• 79 Patienten • Eine Fallzahlplanung fand nicht statt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	• Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde.	
11	Quantitative Variablen • Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. • Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	Die Auswertung der Patienten erfolgte getrennt nach ihrer Behandlungsdauer: • < 12 Monate („short-term“): 25 Patienten • ≥ 12 Monate („long-term“; 54 Patienten; davon 24 Patienten ≥ 48 Monate [„very long-term“])
12	Statistische Methoden a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden. (b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden. (c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde. d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls, wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde Fallkontrollstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls, wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde. Querschnittsstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, welche die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen. e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen.	Für die Auswertung von Unterschieden zwischen den Anteilen und Häufigkeiten zwischen den Gruppen wurden der Pearson Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Exakt-Test verwendet. Im Fall von kontinuierlichen Variablen erfolgte die Auswertung von Unterschieden zwischen den Gruppen mittels t-Test (für Gaussche Normalverteilungen) oder Mann-Whitney-U-Test (für schiefe Verteilungen). Die Kurven für das PFS wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Patienten, die keine progressive Erkrankung zeigten, wurden bis zum Ende ihrer Behandlung in die Analyse eingeschlossen. Die statistischen Analysen wurden mittels SPSS (Version 21) und einem Alpha von 0,05 durchgeführt. Die Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert ± Standardabweichung oder Häufigkeit (%). Die Auswertung der Patienten erfolgte getrennt nach ihrer Behandlungsdauer: • < 12 Monate („short-term“): 25 Patienten • ≥ 12 Monate („long-term“; 54 Patienten; davon 24 Patienten ≥ 48 Monate [„very long-term“]) Die Quelle enthält keine relevanten Angaben hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Daten oder bezüglich Sensitivitätsanalysen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Teilnehmer a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die 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. b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an. c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm.	Es sind alle 79 in die Studie eingeschlossenen Patienten in die jeweiligen Auswertungen eingegangen. Die Quelle enthält keine relevanten Angaben hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die auf eine Eignung für den Einschluss in die Studie geprüft wurden. Gründe für das Ende der Datenerhebung bei Patienten der „short-term“ Gruppe: • Progressive Erkrankung: n = 9 • Wichtiges UE: n = 7 • Tod: n = 6 • Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 3 Gründe für das Ende der Datenerhebung bei Patienten der „long-term“ Gruppe: • Tod: n = 18 • Für 14 Patienten fehlen entsprechende Angaben; die weiteren 22 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Cut-Offs noch in Behandlung, 2 davon mit Vandetanib. Es liegt kein relevantes Flussdiagramm vor.
CEA: Karzinoembrionisches Antigen (Carcinoembrionic Antigen); CTN: Calcitonin; ms: Millisekunde; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; UE: Unerwünschtes Ereignis. 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. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-131 (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) (MTC; 15-Jun-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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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 Fragenbogens 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 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 4-132 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	12 (8,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (8,5%)
≥ 50 kg	123 (86,6%)	1 (0,7%)	6 (4,2%)	130 (91,5%)
Gesamt	135 (95,1%)	1 (0,7%)	6 (4,2%)	142 (100,0%)
BID: Bis in die (twice daily); kg: Kilogramm; mg: Milligramm				

Tabelle 4-133 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
Patienten mit Begleitmedikation	
THYROID HORMONES	131 (92,3)
LEVOTHYROXINE	82 (57,7)
LEVOTHYROXINE SODIUM	60 (42,3)
LIOTHYRONINE SODIUM	13 (9,2)
LIOTHYRONINE	8 (5,6)
ANILIDES	67 (47,2)
PARACETAMOL	64 (45,1)
DOLO MOBILAT	2 (1,4)
THOMAPYRIN N	2 (1,4)
DAY & NIGHT COLD & FLU	1 (0,7)
SINGLET	1 (0,7)
VITAMIN D AND ANALOGUES	62 (43,7)
COLECALCIFEROL	36 (25,4)
CALCITRIOL	22 (15,5)
ERGOCALCIFEROL	11 (7,7)
VITAMIN D NOS	8 (5,6)
ALFACALCIDOL	3 (2,1)
ANTIPROPULSIVES	61 (43,0)
LOPERAMIDE	28 (19,7)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	27 (19,0)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
LOMOTIL	11 (7,7)
DIACURE PLUS	2 (1,4)
OTHER VIRAL VACCINES	59 (41,5)
OTHER VIRAL VACCINES	59 (41,5)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	55 (38,7)
IBUPROFEN	47 (33,1)
NAPROXEN	7 (4,9)
KETOPROFEN	2 (1,4)
NAPROXEN SODIUM	2 (1,4)
CO-ADVIL	1 (0,7)
IBUPROFEN SODIUM	1 (0,7)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	54 (38,0)
MORPHINE	16 (11,3)
OXYCODONE	16 (11,3)
VICODIN	11 (7,7)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	9 (6,3)
PANADEINE CO	9 (6,3)
HYDROMORPHONE	6 (4,2)
MORPHINE SULFATE	6 (4,2)
TARGIN	5 (3,5)
OXYCOCET	4 (2,8)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	3 (2,1)
MERSYNDOL	2 (1,4)
CODEINE	1 (0,7)
CODEINE PHOSPHATE	1 (0,7)
SOLPADEINE	1 (0,7)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	53 (37,3)
AMLODIPINE	35 (24,6)
AMLODIPINE BESILATE	15 (10,6)
NIFEDIPINE	4 (2,8)
GLUCOCORTICOIDS	46 (32,4)
PREDNISONE	19 (13,4)
DEXAMETHASONE	12 (8,5)
METHYLPREDNISOLONE	10 (7,0)
HYDROCORTISONE	5 (3,5)
BUDESONIDE	3 (2,1)
PREDNISOLONE	3 (2,1)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	2 (1,4)
BETAMETHASONE ACETATE	1 (0,7)
FLUTICASONE PROPIONATE	1 (0,7)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1 (0,7)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (0,7)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	43 (30,3)
LORAZEPAM	19 (13,4)
ALPRAZOLAM	13 (9,2)
DIAZEPAM	6 (4,2)
CLONAZEPAM	4 (2,8)
MIDAZOLAM	2 (1,4)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
TEMAZEPAM	2 (1,4)
BROMAZEPAM	1 (0,7)
BROTIZOLAM	1 (0,7)
LOPRAZOLAM	1 (0,7)
CALCIUM	42 (29,6)
CALCIUM CARBONATE	28 (19,7)
CALCIUM	14 (9,9)
CALCIUM CITRATE	4 (2,8)
CALCIUM LACTATE	2 (1,4)
CALCIUM GLUCONATE	1 (0,7)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	39 (27,5)
ONDANSETRON	38 (26,8)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	38 (26,8)
FAMOTIDINE	22 (15,5)
RANITIDINE	16 (11,3)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	9 (6,3)
NIZATIDINE	2 (1,4)
CIMETIDINE	1 (0,7)
PEPCIDDUAL	1 (0,7)
ACE INHIBITORS, PLAIN	36 (25,4)
LISINOPRIL	24 (16,9)
PERINDOPRIL	4 (2,8)
RAMIPRIL	4 (2,8)
PERINDOPRIL ARGININE	2 (1,4)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
ENALAPRIL	1 (0,7)
ENALAPRIL MALEATE	1 (0,7)
ENALAPRILAT	1 (0,7)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL, BETA-LACTAMASE	34 (23,9)
SPEKTRAMOX	29 (20,4)
PIP/TAZO	4 (2,8)
UNACID	2 (1,4)
AMINOXIDIN SULBACTAM	1 (0,7)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	34 (23,9)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	23 (16,2)
CALCIUM LACTATE W/GLUCOSE OXIDASE/L	2 (1,4)
FIRST BLM	2 (1,4)
MAGIC MOUTHWASH	2 (1,4)
CAPHOSOL	1 (0,7)
GLUCOSE OXIDASE W/LACTOFERRIN/LACTO	1 (0,7)
LIDOCAINE	1 (0,7)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
PHENOL	1 (0,7)
SIALIN	1 (0,7)
SODIUM CHLORIDE	1 (0,7)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER	31 (21,8)
LEKOVIT CA	17 (12,0)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	5 (3,5)
CALCIUM CARBONATE W/VITAMIN D NOS	2 (1,4)
B-CAL-DM	1 (0,7)
CALCITE D	1 (0,7)
CALCIUM CARBONATE W/COLECALCIFEROL/MINERALS N	1 (0,7)
CALCIUM CARBONATE W/MAGNESIUM	1 (0,7)
CALCIUM CITRATE W/COLECALCIFEROL	1 (0,7)
CALCIUM CITRATE W/VITAMIN D NOS	1 (0,7)
CALCIUM MAGNESIUM ZINC	1 (0,7)
CALCIUM PLUS WITH MAGNESIUM & VITAMIN D	1 (0,7)
CALCIUM W/MAGNESIUM/VITAMIN D NOS	1 (0,7)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	30 (21,1)
MACROGOL 3350	15 (10,6)
LACTULOSE	7 (4,9)
MACROGOL	6 (4,2)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
MOVICOL	6 (4,2)
MAGNESIUM HYDROXIDE	2 (1,4)
MACROGOL 4000	1 (0,7)
MAGNESIUM CITRATE	1 (0,7)
MOVIPREP	1 (0,7)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	30 (21,1)
DOCUSATE SODIUM	23 (16,2)
DOCUSATE	4 (2,8)
PARAFFIN, LIQUID	3 (2,1)
DOCUSATE POTASSIUM	1 (0,7)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	1 (0,7)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	29 (20,4)
SODIUM CHLORIDE	21 (14,8)
MAGNESIUM SULFATE	10 (7,0)
CALCIUM GLUCONATE	9 (6,3)
POTASSIUM CHLORIDE	3 (2,1)
CALCIUM CHLORIDE	1 (0,7)
COMPOUND SODIUM CHLORIDE	1 (0,7)
MAGNESIUM SULFATE W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	1 (0,7)
POTASSIUM	1 (0,7)
SODIUM PHOSPHATE	1 (0,7)
SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDRATE)	1 (0,7)
CONTACT LAXATIVES	28 (19,7)
SENNOSIDE A+B	17 (12,0)
BISACODYL	6 (4,2)
COLOXYL WITH SENNA	6 (4,2)
DOCUSATE W/SENNA	2 (1,4)
SENOKOT-S	1 (0,7)
SODIUM PICOSULFATE	1 (0,7)
MAGNESIUM	27 (19,0)
MAGNESIUM	15 (10,6)
MAGNESIUM OXIDE	9 (6,3)
MAGNESIUM ASPARTATE	2 (1,4)
DYNAMAG	1 (0,7)
MAGNESIUM GLUCONATE	1 (0,7)
MAGNESIUM GLYCINATE	1 (0,7)
MAGNESIUM SULFATE	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
SULFONAMIDES, PLAIN	27 (19,0)
FUROSEMIDE	25 (17,6)
CHLORTALIDONE	2 (1,4)
TORASEMIDE	1 (0,7)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	26 (18,3)
SILDENAFIL CITRATE	15 (10,6)
TADALAFIL	11 (7,7)
SILDENAFIL	3 (2,1)
VARDENAFIL	1 (0,7)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	26 (18,3)
ATORVASTATIN	7 (4,9)
ATORVASTATIN CALCIUM	7 (4,9)
ROSUVASTATIN	6 (4,2)
SIMVASTATIN	5 (3,5)
ROSUVASTATIN CALCIUM	3 (2,1)
FLUVASTATIN SODIUM	1 (0,7)
PRAVASTATIN	1 (0,7)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	26 (18,3)
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	7 (4,9)
CITALOPRAM	4 (2,8)
ESCITALOPRAM	4 (2,8)
ESCITALOPRAM OXALATE	4 (2,8)
SERTRALINE	4 (2,8)
FLUOXETINE	2 (1,4)
PAROXETINE	2 (1,4)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	26 (18,3)
HERBAL PREPARATION	7 (4,9)
CANNABIS SATIVA	4 (2,8)
CURCUMA LONGA RHIZOME	3 (2,1)
PAPAVER SOMNIFERUM TINCTURE	3 (2,1)
ALLIUM SATIVUM	1 (0,7)
ARNICA MONTANA	1 (0,7)
CALENDULA OFFICINALIS	1 (0,7)
CAMELLIA SINENSIS	1 (0,7)
CANNABIS SATIVA OIL	1 (0,7)
COCOS NUCIFERA OIL	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
HEDERA HELIX	1 (0,7)
LINUM USITATISSIMUM SEED OIL	1 (0,7)
MALUS SPP, VINEGAR EXTRACT	1 (0,7)
MENTHA X PIPERITA EXTRACT	1 (0,7)
MENTHA X PIPERITA OIL	1 (0,7)
PLANTAGO OVATA	1 (0,7)
PLANTAGO OVATA HUSK	1 (0,7)
PRUNUS ARMENIACA SEED EXTRACT	1 (0,7)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	25 (17,6)
GABAPENTIN	17 (12,0)
CANNABIDIOL	7 (4,9)
PREGABALIN	2 (1,4)
NEFOPAM	1 (0,7)
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	25 (17,6)
LORATADINE	17 (12,0)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	3 (2,1)
HYDROXYZINE	2 (1,4)
DESLORATADINE	1 (0,7)
FEXOFENADINE	1 (0,7)
KETOTIFEN FUMARATE	1 (0,7)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL, HEPARIN	24 (16,9)
ACETYLSALICYLIC ACID	24 (16,9)
CLOPIDOGREL	1 (0,7)
TICAGRELOR	1 (0,7)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	23 (16,2)
METOPROLOL TARTRATE	7 (4,9)
ATENOLOL	5 (3,5)
METOPROLOL	5 (3,5)
METOPROLOL SUCCINATE	5 (3,5)
NEBIVOLOL	2 (1,4)
NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
AMIDES	22 (15,5)
LIDOCAINE	16 (11,3)
BUPIVACAINE	2 (1,4)
EMLA	2 (1,4)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	2 (1,4)
BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
LIDOCAINE W/SODIUM BICARBONATE	1 (0,7)
ROPIVACAINE	1 (0,7)
FLUOROQUINOLONES	22 (15,5)
CIPROFLOXACIN	9 (6,3)
LEVOFLOXACIN	9 (6,3)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	3 (2,1)
MOXIFLOXACIN	2 (1,4)
NORFLOXACIN	2 (1,4)
LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE	1 (0,7)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	22 (15,5)
DULOXETINE	5 (3,5)
MIRTAZAPINE	4 (2,8)
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	4 (2,8)
VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE	4 (2,8)
TRAZODONE	3 (2,1)
BUPROPION	2 (1,4)
BUPROPION HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
DULOXETINE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
DESVENLAFAXINE SUCCINATE	1 (0,7)
OXITRIPTAN	1 (0,7)
VENLAFAXINE	1 (0,7)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	21 (14,8)
CEFALEXIN	16 (11,3)
CEFAZOLIN	5 (3,5)
CEFAZOLIN SODIUM	2 (1,4)
CEFADROXIL	1 (0,7)
INFLUENZA VACCINES	21 (14,8)
INFLUENZA VACCINE	21 (14,8)
OTHER OPIOIDS	21 (14,8)
TRAMADOL	11 (7,7)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	7 (4,9)
TAPENTADOL	2 (1,4)
ULTRACET	2 (1,4)
TAPENTADOL HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	19 (13,4)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
TRIAMCINOLONE	8 (5,6)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	7 (4,9)
DESONIDE	3 (2,1)
ALCLOMETASONE	1 (0,7)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (0,7)
MULTIVITAMINS, PLAIN	18 (12,7)
MULTIVITAMINS, PLAIN	18 (12,7)
POTASSIUM	18 (12,7)
POTASSIUM CHLORIDE	15 (10,6)
POTASSIUM	3 (2,1)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	2 (1,4)
POTASSIUM BICARBONATE	1 (0,7)
HEPARIN GROUP	17 (12,0)
ENOXAPARIN SODIUM	11 (7,7)
ENOXAPARIN	4 (2,8)
HEPARIN	2 (1,4)
NADROPARIN CALCIUM	1 (0,7)
CALCIUM COMPOUNDS	16 (11,3)
CALCIUM CARBONATE	16 (11,3)
OTHER ANTIEMETICS	16 (11,3)
PROCHLORPERAZINE	6 (4,2)
PROCHLORPERAZINE EDISYLATE	3 (2,1)
DRONABINOL	2 (1,4)
HYOSCINE	2 (1,4)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	2 (1,4)
PROMETHAZINE	2 (1,4)
METOPIMAZINE	1 (0,7)
PIPERAZINE DERIVATIVES	16 (11,3)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	9 (6,3)
CETIRIZINE	4 (2,8)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	2 (1,4)
MECLOZINE	2 (1,4)
CYCLIZINE	1 (0,7)
THIAZIDES, PLAIN	16 (11,3)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	16 (11,3)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	15 (10,6)
IRBESARTAN	4 (2,8)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
LOSARTAN	4 (2,8)
TELMISARTAN	3 (2,1)
LOSARTAN POTASSIUM	2 (1,4)
CANDESARTAN	1 (0,7)
CANDESARTAN CILEXETIL	1 (0,7)
VALSARTAN	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	15 (10,6)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	8 (5,6)
METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE	3 (2,1)
DESOXIMETASONE	2 (1,4)
FLUOCINOLONE ACETONIDE	2 (1,4)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	1 (0,7)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (0,7)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	1 (0,7)
DIFLUPREDNATE	1 (0,7)
FLUOCINONIDE	1 (0,7)
MOMETASONE	1 (0,7)
MOMETASONE FUROATE	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	15 (10,6)
HYDROCORTISONE	15 (10,6)
CORTICOSTEROIDS	14 (9,9)
FLUTICASONE PROPIONATE	8 (5,6)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	2 (1,4)
MOMETASONE FUROATE	2 (1,4)
FLUOCINOLONE ACETONIDE	1 (0,7)
FLUTICASONE	1 (0,7)
MOMETASONE	1 (0,7)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	14 (9,9)
AMOXICILLIN	14 (9,9)
PROPULSIVES	14 (9,9)
METOCLOPRAMIDE	9 (6,3)
DOMPERIDONE	3 (2,1)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	3 (2,1)
AMINOALKYL ETHERS	13 (9,2)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	9 (6,3)
DIPHENHYDRAMINE	4 (2,8)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INC	13 (9,2)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
BACTRIM	13 (9,2)
PROTON PUMP INHIBITORS	13 (9,2)
OMEPRAZOLE	7 (4,9)
PANTOPRAZOLE	5 (3,5)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	3 (2,1)
RABEPRAZOLE	1 (0,7)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	13 (9,2)
SALBUTAMOL	12 (8,5)
SALBUTAMOL SULFATE	1 (0,7)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	12 (8,5)
TAMSULOSIN	5 (3,5)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	5 (3,5)
DOXAZOSIN	1 (0,7)
PRAZOSIN	1 (0,7)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	12 (8,5)
CEFTRIAXONE	6 (4,2)
CEFDINIR	5 (3,5)
CEFPODOXIME	1 (0,7)
CEFTRIAXONE SODIUM	1 (0,7)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	11 (7,7)
ASCORBIC ACID	10 (7,0)
CALCIUM ASCORBATE	1 (0,7)
BISPHOSPHONATES	11 (7,7)
ZOLEDRONIC ACID	10 (7,0)
RISEDRONATE SODIUM	1 (0,7)
CARIES PROPHYLACTIC AGENTS	11 (7,7)
XYLITOL	10 (7,0)
SODIUM FLUORIDE	1 (0,7)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	11 (7,7)
APIXABAN	7 (4,9)
RIVAROXABAN	4 (2,8)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	11 (7,7)
CYANOCOBALAMIN	11 (7,7)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	10 (7,0)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	4 (2,8)
BACILLUS COAGULANS	2 (1,4)
PROBIOTICS NOS	2 (1,4)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
BIFIDOBACTERIUM INFANTIS	1 (0,7)
INNER HEALTH PLUS DAIRY FREE	1 (0,7)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	10 (7,0)
CLOTRIMAZOLE	5 (3,5)
KETOCONAZOLE	3 (2,1)
CANESTEN-HC	1 (0,7)
ECONAZOLE NITRATE	1 (0,7)
MICONAZOLE	1 (0,7)
MACROLIDES	10 (7,0)
AZITHROMYCIN	7 (4,9)
ROXITHROMYCIN	2 (1,4)
CLARITHROMYCIN	1 (0,7)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	10 (7,0)
MELATONIN	10 (7,0)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	10 (7,0)
ALLOPURINOL	9 (6,3)
FEBUXOSTAT	1 (0,7)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	9 (6,3)
CARVEDILOL	7 (4,9)
LABETALOL HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
LABETALOL	1 (0,7)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREA	9 (6,3)
NYSTATIN	5 (3,5)
AMPHOTERICIN B	3 (2,1)
CHLORHEXIDINE	2 (1,4)
CLOTRIMAZOLE	1 (0,7)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSP	9 (6,3)
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	5 (3,5)
SEVELAMER HYDROCHLORIDE	3 (2,1)
SEVELAMER CARBONATE	2 (1,4)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORD	9 (6,3)
SIMETICONE	5 (3,5)
SPASFON	3 (2,1)
METEOXANE	1 (0,7)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	9 (6,3)
HYPROMELLOSE	2 (1,4)
CARMELLOSE SODIUM	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
CARMELLOSE SODIUM W/GLYCEROL/HYALURONATE SODI	1 (0,7)
HYALURONATE SODIUM	1 (0,7)
HYALURONIC ACID	1 (0,7)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (0,7)
RETINOL	1 (0,7)
SODIUM CHLORIDE	1 (0,7)
SYSTANE LUBRICANT	1 (0,7)
TEARS NATURALE	1 (0,7)
TREHALOSE	1 (0,7)
OXICAMS	9 (6,3)
MELOXICAM	8 (5,6)
PIROXICAM	1 (0,7)
BIGUANIDES	8 (5,6)
METFORMIN	8 (5,6)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	8 (5,6)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	6 (4,2)
DUROPHET	1 (0,7)
OBETROL	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	8 (5,6)
PREDNISOLONE ACETATE	3 (2,1)
DEXAMETHASONE	2 (1,4)
FLUOROMETHOLONE	1 (0,7)
HYDROCORTISONE SODIUM PHOSPHATE	1 (0,7)
PREDNISOLONE	1 (0,7)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	8 (5,6)
OXYBUTYNIN	5 (3,5)
DARIFENACIN	1 (0,7)
MIRABEGRON	1 (0,7)
OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
SOLIFENACIN SUCCINATE	1 (0,7)
TOLTERODINE	1 (0,7)
TOLTERODINE L-TARTRATE	1 (0,7)
OPIOID ANESTHETICS	8 (5,6)
FENTANYL	4 (2,8)
REMIFENTANIL	3 (2,1)
FENTANYL CITRATE	2 (1,4)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	8 (5,6)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
CYCLOBENZAPRINE	3 (2,1)
BACLOFEN	2 (1,4)
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
TIZANIDINE	1 (0,7)
TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
OTHER NASAL PREPARATIONS	8 (5,6)
SODIUM CHLORIDE	4 (2,8)
FLO POST OPERATIVE	2 (1,4)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (0,7)
NISITA	1 (0,7)
OTHER NASAL PREPARATIONS	1 (0,7)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	8 (5,6)
ACETYLSALICYLIC ACID	8 (5,6)
TETRACYCLINES	8 (5,6)
DOXYCYCLINE	6 (4,2)
DOXYCYCLINE HYCLATE	1 (0,7)
DOXYCYCLINE MONOHYDRATE	1 (0,7)
MINOCYCLINE	1 (0,7)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	7 (4,9)
KETOROLAC	2 (1,4)
KETOROLAC TROMETHAMINE	2 (1,4)
DICLOFENAC	1 (0,7)
DICLOFENAC SODIUM	1 (0,7)
SULINDAC	1 (0,7)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	7 (4,9)
HYZAAR	4 (2,8)
KARVEA HCT	2 (1,4)
HYDROCHLOROTHIAZIDE W/OLMESARTAN	1 (0,7)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TO	7 (4,9)
DICLOFENAC SODIUM	4 (2,8)
DICLOFENAC	2 (1,4)
KETOPROFEN	1 (0,7)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	7 (4,9)
ZOLPIDEM TARTRATE	5 (3,5)
ZOLPIDEM	1 (0,7)
ZOPICLONE	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	7 (4,9)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
CLOBETASOL PROPIONATE	5 (3,5)
CLOBETASOL	2 (1,4)
ENZYME PREPARATIONS	7 (4,9)
PANCREATIN	2 (1,4)
PANCRELIPASE	2 (1,4)
ENZYMES NOS	1 (0,7)
NORTASE	1 (0,7)
TILACTASE	1 (0,7)
EXPECTORANTS	7 (4,9)
GUAIFENESIN	6 (4,2)
RESPAIRE-SR-120	1 (0,7)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	7 (4,9)
METRONIDAZOLE	5 (3,5)
MICONAZOLE NITRATE	2 (1,4)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	7 (4,9)
FERROUS SULFATE	5 (3,5)
FERROGRAD C	2 (1,4)
FERROUS GLUCONATE	1 (0,7)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	7 (4,9)
MUPIROCIN	4 (2,8)
BACITRACIN	1 (0,7)
CHLORAMPHENICOL	1 (0,7)
MUPIROCIN CALCIUM	1 (0,7)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZ	7 (4,9)
DENOSUMAB	7 (4,9)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	7 (4,9)
DEXERYL	5 (3,5)
CAMPHOR W/MENTHOL	1 (0,7)
PARAFFIN SOFT	1 (0,7)
TOCOPHEROL	1 (0,7)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	7 (4,9)
PROPOFOL	7 (4,9)
KETAMINE	3 (2,1)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	7 (4,9)
OMEGA-3 FATTY ACIDS	2 (1,4)
WILD SALMON	2 (1,4)
EPACAPS	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
EZETIMIBE	1 (0,7)
FISH OIL	1 (0,7)
OTHER UROLOGICALS	7 (4,9)
PHENAZOPYRIDINE	3 (2,1)
PHENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
MIST, POT, CIT,	1 (0,7)
URAL	1 (0,7)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	7 (4,9)
AQUAPHOR	2 (1,4)
AKWA TEARS	1 (0,7)
EUCERIN	1 (0,7)
LIPIKAR	1 (0,7)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	1 (0,7)
WHITE SOFT PARAFFIN	1 (0,7)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	7 (4,9)
LACTEC	4 (2,8)
EL-4	1 (0,7)
GLUCOSE 1-PHOSPHATE DISODIUM	1 (0,7)
OSMOTAN	1 (0,7)
SOLITA-T1	1 (0,7)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	6 (4,2)
EPHEDRINE	2 (1,4)
NOREPINEPHRINE	2 (1,4)
MIDODRINE	1 (0,7)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
ANTIBIOTICS	6 (4,2)
AZITHROMYCIN	1 (0,7)
CHLORAMPHENICOL	1 (0,7)
ERYTHROMYCIN	1 (0,7)
NEOMYCIN SULFATE	1 (0,7)
NYSTATIN	1 (0,7)
RIFAXIMIN	1 (0,7)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	6 (4,2)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	5 (3,5)
MINERALS NOS W/VITAMINS NOS	1 (0,7)
NITROFURAN DERIVATIVES	6 (4,2)
NITROFURANTOIN	6 (4,2)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL, REVERSE TRANSCRI	6 (4,2)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	3 (2,1)
ACICLOVIR	1 (0,7)
FAMCICLOVIR	1 (0,7)
VALACICLOVIR	1 (0,7)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	6 (4,2)
UBIDECARENONE	4 (2,8)
ADENOSINE	1 (0,7)
RANOLAZINE	1 (0,7)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEA	6 (4,2)
SUCRALFATE	3 (2,1)
BISMUTH SUBSALICYLATE	1 (0,7)
GLORIAMIN	1 (0,7)
PEPTAC	1 (0,7)
SODIUM ALGINATE	1 (0,7)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	6 (4,2)
BIOTIN	6 (4,2)
DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE	1 (0,7)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	5 (3,5)
SPIRONOLACTONE	5 (3,5)
ANTACIDS WITH ANTIFLATULENTS	5 (3,5)
SIMECO	5 (3,5)
ANTIDOTES	5 (3,5)
NALOXONE	2 (1,4)
GLYCYRON	1 (0,7)
NALOXONE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
PROTAMINE	1 (0,7)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	5 (3,5)
CLINDAMYCIN	3 (2,1)
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	2 (1,4)
CARBAMIDE PRODUCTS	5 (3,5)
UREA	4 (2,8)
TOPICREM	1 (0,7)
COXIBS	5 (3,5)
CELECOXIB	5 (3,5)
MINERALOCORTICOIDS	5 (3,5)
FLUDROCORTISONE	5 (3,5)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
OTHER ANTIALLERGICS	5 (3,5)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
LEVOCABASTINE	1 (0,7)
LEVOCABASTINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
OTHER BLOOD PRODUCTS	5 (3,5)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	3 (2,1)
PLATELETS	1 (0,7)
RED BLOOD CELLS	1 (0,7)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	5 (3,5)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
DIPHENHYDRAMINE	1 (0,7)
DOXYLAMINE SUCCINATE	1 (0,7)
SUVOREXANT	1 (0,7)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	5 (3,5)
SUMATRIPTAN	4 (2,8)
ELETRIPTAN	1 (0,7)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY A	5 (3,5)
DICYCLOVERINE	4 (2,8)
MEBEVERINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL, CORTICOSTEROIDS	4 (2,8)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
ALGUARD CT BIEN	1 (0,7)
AZELASTINE	1 (0,7)
BILE ACID SEQUESTRANTS	4 (2,8)
COLESTIPOL	2 (1,4)
COLESEVELAM HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
COLESTYRAMINE	1 (0,7)
BUTYROPHENONE DERIVATIVES	4 (2,8)
DROPERIDOL	2 (1,4)
HALOPERIDOL	2 (1,4)
CORTICOSTEROIDS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	4 (2,8)
DEXAMETHASONE	2 (1,4)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (1,4)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (2,8)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (2,8)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	4 (2,8)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
FOLIC ACID	4 (2,8)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	4 (2,8)
FERRIC CARBOXYMALTOSE	2 (1,4)
IRON	2 (1,4)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	4 (2,8)
AMITRIPTYLINE	2 (1,4)
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
NORTRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	4 (2,8)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	2 (1,4)
DEXTROMETHORPHAN W/PROMETHAZINE	1 (0,7)
HYDROCODONE COMPOUND	1 (0,7)
PHOLCODINE	1 (0,7)
ORGANIC NITRATES	4 (2,8)
GLYCERYL TRINITRATE	3 (2,1)
ISOSORBIDE MONONITRATE	1 (0,7)
OTHER COLD PREPARATIONS	4 (2,8)
CEDOVIX	1 (0,7)
ESSENTIAL OILS NOS	1 (0,7)
HALL'S MENTHO-LYPTUS	1 (0,7)
MENTHOL	1 (0,7)
OTHER MINERAL PRODUCTS	4 (2,8)
PHOSPHONEUROL	2 (1,4)
COPPER	1 (0,7)
K-PHOS NEUTRAL	1 (0,7)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	4 (2,8)
BIMATOPROST	3 (2,1)
LATANOPROST	3 (2,1)
LATANOPROSTENE BUNOD	1 (0,7)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	4 (2,8)
SODIUM BICARBONATE	4 (2,8)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	4 (2,8)
FINASTERIDE	3 (2,1)
DUTASTERIDE	1 (0,7)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	4 (2,8)
VITAMIN B COMPLEX	4 (2,8)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR	3 (2,1)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	3 (2,1)
ANTICHOLINERGICS	3 (2,1)
ATROPINE	2 (1,4)
CYCLOPENTOLATE	1 (0,7)
TIOTROPIUM BROMIDE	1 (0,7)
BETA-LACTAMASE SENSITIVE PENICILLINS	3 (2,1)
PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM	2 (1,4)
PHENOXYMETHYLPENICILLIN	1 (0,7)
BULK-FORMING LAXATIVES	3 (2,1)
FIBRE, DIETARY	3 (2,1)
POLYCARBOPHIL CALCIUM	1 (0,7)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	3 (2,1)
QUETIAPINE	2 (1,4)
OLANZAPINE	1 (0,7)
QUETIAPINE FUMARATE	1 (0,7)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES	3 (2,1)
METHADONE	2 (1,4)
METHADONE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	3 (2,1)
VANCOMYCIN	3 (2,1)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	3 (2,1)
INSULIN ASPART	3 (2,1)
INSULIN	2 (1,4)
INSULIN LISPRO	2 (1,4)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	3 (2,1)
INSULIN GLARGINE	3 (2,1)
INSULIN DETEMIR	1 (0,7)
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVES	3 (2,1)
LEVONORGESTREL	3 (2,1)
MUCOLYTICS	3 (2,1)
ACETYLCYSTEINE	1 (0,7)
BROMHEXINE	1 (0,7)
SODIUM CHLORIDE	1 (0,7)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	3 (2,1)
ESTRADIOL	2 (1,4)
ESTROGENS CONJUGATED	1 (0,7)
NEURAMINIDASE INHIBITORS	3 (2,1)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	3 (2,1)
OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS	3 (2,1)
TUSSIN DM	2 (1,4)
CHERACOL	1 (0,7)
ORIPAVINE DERIVATIVES	3 (2,1)
BUPRENORPHINE	3 (2,1)
OTHER ANTIPRURITICS	3 (2,1)
CALADRYL	1 (0,7)
CROTAMITON	1 (0,7)
OTHER ANTIPRURITICS	1 (0,7)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	3 (2,1)
FENTANYL	3 (2,1)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	3 (2,1)
EUGYNON	2 (1,4)
MARVELON	1 (0,7)
OVIDON	1 (0,7)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	3 (2,1)
CEFACLOR	1 (0,7)
CEFOTETAN	1 (0,7)
CEFUROXIME AXETIL	1 (0,7)
SOMATOSTATIN AND ANALOGUES	3 (2,1)
OCTREOTIDE ACETATE	2 (1,4)
LANREOTIDE ACETATE	1 (0,7)
TRIMETHOPRIM AND DERIVATIVES	3 (2,1)
TRIMETHOPRIM	3 (2,1)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	2 (1,4)
COMBIVENT	1 (0,7)
UMECLIDINIUM BROMIDE W/VILANTEROL TRIFENATATE	1 (0,7)
ANALGESICS	2 (1,4)
DULOXETINE	2 (1,4)
ANALGESICS	1 (0,7)
ANTISEPTICS	2 (1,4)
DIFFLAM MOUTH	1 (0,7)
STREPSILS SORE THROAT & BLOCKED NOSE	1 (0,7)
BETA BLOCKING AGENTS	2 (1,4)
GANFORT	2 (1,4)
BIGUANIDES AND AMIDINES	2 (1,4)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	1 (0,7)
ISODRIL	1 (0,7)
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS	2 (1,4)
DORZOLAMIDE HYDROCHLORIDE	2 (1,4)
ACETAZOLAMIDE	1 (0,7)
CHOLINE DERIVATIVES	2 (1,4)
SUXAMETHONIUM CHLORIDE	2 (1,4)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY	2 (1,4)
BUDESONIDE	1 (0,7)
PREDNISOLONE	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION	2 (1,4)
MYCOLOG	1 (0,7)
STER-DEX	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, COMBINATIONS	2 (1,4)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, COMBINATION	1 (0,7)
SOLOMET C, BUPIVACAIN	1 (0,7)
DOPA AND DOPA DERIVATIVES	2 (1,4)
SINEMET	2 (1,4)
ESTROGENS	2 (1,4)
ESTROGEN NOS	1 (0,7)
ESTROGENS CONJUGATED	1 (0,7)
ETHERS, CHEMICALLY CLOSE TO ANTIHISTAMINES	2 (1,4)
ORPHENADRINE	2 (1,4)
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (1,4)
CEFEPIME	2 (1,4)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES	2 (1,4)
HYDRALAZINE	1 (0,7)
HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
I,V, SOLUTIONS	2 (1,4)
I,V, SOLUTIONS	2 (1,4)
IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	2 (1,4)
CLONIDINE	2 (1,4)
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS	2 (1,4)
ALDACTAZINE	1 (0,7)
DYAZIDE	1 (0,7)
MENINGOCOCCAL VACCINES	2 (1,4)
MENINGOCOCCAL VACCINE	2 (1,4)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
NICOTINIC ACID AND DERIVATIVES	2 (1,4)
NICOTINIC ACID	2 (1,4)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (1,4)
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	1 (0,7)
RESVERATROL	1 (0,7)
OTHER ANTIPSORIATICS FOR TOPICAL USE	2 (1,4)
CALCIPOTRIOL	1 (0,7)
DAIVOBET	1 (0,7)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	2 (1,4)
METRONIDAZOLE	2 (1,4)
OTHER CICATRIZANTS	2 (1,4)
OTHER CICATRIZANTS	2 (1,4)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	2 (1,4)
BENZONATATE	1 (0,7)
LEVODROPROPIZINE	1 (0,7)
OTHER DERMATOLOGICALS	2 (1,4)
BRIMONIDINE TARTRATE	1 (0,7)
IVERMECTIN	1 (0,7)
MAGNESIUM SULFATE	1 (0,7)
MINOXIDIL	1 (0,7)
OTHER INTESTINAL ADSORBENTS	2 (1,4)
DIOSMECTITE	2 (1,4)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	2 (1,4)
ROCURONIUM BROMIDE	2 (1,4)
PERTUSSIS VACCINES	2 (1,4)
PERTUSSIS VACCINE	2 (1,4)
PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES	2 (1,4)
VERAPAMIL	2 (1,4)
PREGNADIEN DERIVATIVES	2 (1,4)
DYDROGESTERONE	1 (0,7)
MEGESTROL ACETATE	1 (0,7)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLIS	2 (1,4)
COLCHICINE	2 (1,4)
SULFONAMIDES	2 (1,4)
SULFADIAZINE SILVER	2 (1,4)
SYMPATHOMIMETICS	2 (1,4)
LORATADINE W/PSEUDOEPHEDRINE	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
TETANUS VACCINES	2 (1,4)
DITEMER	1 (0,7)
TETANUS VACCINE	1 (0,7)
TRIAZOLE DERIVATIVES	2 (1,4)
FLUCONAZOLE	2 (1,4)
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (1,4)
NATURES WAY RESTORE DAILY PROBIOTIC	1 (0,7)
ZINC ACETATE	1 (0,7)
VITAMINS WITH MINERALS	2 (1,4)
CHROMIC CHLORIDE W/MAGNESIUM AMINO ACID CHELA	1 (0,7)
VITAMINS WITH MINERALS	1 (0,7)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	2 (1,4)
EAGLE TRESOS B PLUSE	1 (0,7)
HERBAL NOS W/LECITHIN/MINERALS NOS/UBIDECAREN	1 (0,7)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, LOW OSMOLAR X-RAY CONT	2 (1,4)
IOHEXOL	1 (0,7)
IOPAMIDOL	1 (0,7)
ZINC	2 (1,4)
ZINC	1 (0,7)
ZINC SULFATE	1 (0,7)
AGENTS FOR DERMATITIS, EXCLUDING CORTICOSTEROIDS	1 (0,7)
PIMECROLIMUS	1 (0,7)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0,7)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0,7)
ALUMINIUM AGENTS	1 (0,7)
ALUMINIUM SULFATE	1 (0,7)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	1 (0,7)
LEVOCARNITINE	1 (0,7)
AMINOSALICYLIC ACID AND SIMILAR AGENTS	1 (0,7)
MESALAZINE	1 (0,7)
ANESTHETICS	1 (0,7)
ANESTHETICS	1 (0,7)
ANESTHETICS, LOCAL	1 (0,7)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNEL BLO	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
DIOVAN AMLO	1 (0,7)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, OTHER COMBINATION	1 (0,7)
ANTACIDS, OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
ANTACIDS, OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS I AND III	1 (0,7)
ATROPINE	1 (0,7)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	1 (0,7)
ANTIBIOTICS	1 (0,7)
ANTICHOLINESTERASES	1 (0,7)
NEOSTIGMINE METILSULFATE	1 (0,7)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	1 (0,7)
DIPHENHYDRAMINE W/ZINC ACETATE	1 (0,7)
ANTIINFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDS	1 (0,7)
DICLOFENAC	1 (0,7)
ANTINEOVASCULARISATION AGENTS	1 (0,7)
RANIBIZUMAB	1 (0,7)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (0,7)
ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (0,7)
ANTIVERTIGO PREPARATIONS	1 (0,7)
ACETYLLEUCINE	1 (0,7)
ANTIVIRALS	1 (0,7)
GANCICLOVIR	1 (0,7)
TRIFLURIDINE	1 (0,7)
AROMATASE INHIBITORS	1 (0,7)
ANASTROZOLE	1 (0,7)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), COMBINATIONS	1 (0,7)
SCHIFF VITAMIN C WITH ROSE HIPS	1 (0,7)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES	1 (0,7)
BUSPIRONE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
BELLADONNA ALKALOIDS, SEMISYNTHETIC, QUATERNARY AM	1 (0,7)
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	1 (0,7)
BELLADONNA ALKALOIDS, TERTIARY AMINES	1 (0,7)
HYOSCYAMINE SULFATE	1 (0,7)
BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES	1 (0,7)
DILTIAZEM	1 (0,7)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
PROPRANOLOL	1 (0,7)
BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS, PENICILLINS	1 (0,7)
PENICILLIN NOS	1 (0,7)
BILE ACID PREPARATIONS	1 (0,7)
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (0,7)
BIOFLAVONOIDS	1 (0,7)
CAPIVEN	1 (0,7)
BISPHOSPHONATES, COMBINATIONS	1 (0,7)
FOSAVANCE	1 (0,7)
BLOOD AND RELATED PRODUCTS	1 (0,7)
BLOOD AND RELATED PRODUCTS	1 (0,7)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	1 (0,7)
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	1 (0,7)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	1 (0,7)
ALBUMIN HUMAN	1 (0,7)
CARBAMIC ACID ESTERS	1 (0,7)
METHOCARBAMOL	1 (0,7)
COLONY STIMULATING FACTORS	1 (0,7)
PEGFILGRASTIM	1 (0,7)
COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS	1 (0,7)
RISTFOR	1 (0,7)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT, COMBINATIONS W	1 (0,7)
MYCOLOG	1 (0,7)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	1 (0,7)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	1 (0,7)
DETOXIFYING AGENTS FOR ANTINEOPLASTIC TREATMENT	1 (0,7)
RASBURICASE	1 (0,7)
DIGITALIS GLYCOSIDES	1 (0,7)
DIGOXIN	1 (0,7)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	1 (0,7)
SITAGLIPTIN	1 (0,7)
DIURETICS	1 (0,7)
ACETAZOLAMIDE	1 (0,7)
DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (0,7)
DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (0,7)
DRUGS USED IN NICOTINE DEPENDENCE	1 (0,7)
NICOTINE	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
FAT/CARBOHYDRATES/PROTEINS/MINERALS/VITAMINS, COMB	1 (0,7)
ASCORBIC ACID W/BIOTIN/CALCIUM CASEINATE/CALC	1 (0,7)
GENERAL NUTRIENTS	1 (0,7)
NUTRIENTS NOS	1 (0,7)
GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	1 (0,7)
ARGININE	1 (0,7)
HEPATITIS VACCINES	1 (0,7)
HEPATITIS A VACCINE	1 (0,7)
INTRAVAGINAL CONTRACEPTIVES	1 (0,7)
NUVARING	1 (0,7)
IODINE PRODUCTS	1 (0,7)
POVIDONE-IODINE	1 (0,7)
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
IRON PLUS	1 (0,7)
IRON PREPARATIONS	1 (0,7)
IRON	1 (0,7)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (0,7)
MONTELUKAST SODIUM	1 (0,7)
LINCOSAMIDES	1 (0,7)
CLINDAMYCIN	1 (0,7)
MEASLES VACCINES	1 (0,7)
MEASLES MUMPS & RUBELLA LIVE ATTENUATED (FREE	1 (0,7)
MEDICATED SHAMPOOS	1 (0,7)
PIROCTONE ETHANOLAMINE	1 (0,7)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (0,7)
ORAL REHYDRATION SALT FORMULATIONS	1 (0,7)
DIORALYTE	1 (0,7)
ORAL REHYDRATION SALT FORMULATIONS	1 (0,7)
OTHER AGENTS AGAINST AMOEBIASIS AND OTHER PROTOZOA	1 (0,7)
ATOVAQUONE	1 (0,7)
OTHER ANTIDIARRHEALS	1 (0,7)
RACECADOTRIL	1 (0,7)
OTHER ANTIINFECTIVES	1 (0,7)
HEXAMIDINE ISETIONATE	1 (0,7)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, N	1 (0,7)
CHONDROITIN W/GLUCOSAMINE	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
OTHER ANTIPSYCHOTICS	1 (0,7)
ARIPIPRAZOLE	1 (0,7)
OTHER ANXIOLYTICS	1 (0,7)
PREGABALIN	1 (0,7)
OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL, INSULINS	1 (0,7)
CANAGLIFLOZIN	1 (0,7)
DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL MONOHYDRATE	1 (0,7)
OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL	1 (0,7)
HYLAN G-F 20	1 (0,7)
OTHER PARASYMPATHOMIMETICS	1 (0,7)
PILOCARPINE	1 (0,7)
OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	1 (0,7)
OTHER PSYCHOSTIMULANTS AND NOOTROPICS	1 (0,7)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	1 (0,7)
OXYGEN	1 (0,7)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (0,7)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (0,7)
OTHER TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1 (0,7)
MENTHOL	1 (0,7)
OXAZOL, THIAZINE, AND TRIAZINE DERIVATIVES	1 (0,7)
METAXALONE	1 (0,7)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (0,7)
ALVIMOPAN	1 (0,7)
PHENOTHIAZINES WITH ALIPHATIC SIDE-CHAIN	1 (0,7)
CYAMEMAZINE	1 (0,7)
PHENOTHIAZINES WITH PIPERAZINE STRUCTURE	1 (0,7)
PROCHLORPERAZINE	1 (0,7)
PNEUMOCOCCAL VACCINES	1 (0,7)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	1 (0,7)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	1 (0,7)
TROLAMINE SALICYLATE	1 (0,7)
PROGESTOGENS	1 (0,7)
MEDROXYPROGESTERONE	1 (0,7)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, SEQUENTIAL PREPARATION	1 (0,7)
ANOVLAR	1 (0,7)
PROTECTIVES AGAINST UV-RADIATION FOR TOPICAL USE	1 (0,7)
PROTECTIVES AGAINST UV-RADIATION FOR TOPICAL	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
PROTEIN SUPPLEMENTS	1 (0,7)
PROTEINS NOS	1 (0,7)
PURINE DERIVATIVES	1 (0,7)
PENTOXIFYLLINE	1 (0,7)
SALICYLIC ACID PREPARATIONS	1 (0,7)
LACTIC ACID W/SALICYLIC ACID/UREA	1 (0,7)
SENSITIZERS USED IN PHOTODYNAMIC/RADIATION THERAPY	1 (0,7)
AMINOLEVULINIC ACID	1 (0,7)
SODIUM	1 (0,7)
SODIUM CHLORIDE	1 (0,7)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (0,7)
GLUCOSE	1 (0,7)
SULFONYLUREAS	1 (0,7)
GLIMEPIRIDE	1 (0,7)
GLIPIZIDE	1 (0,7)
SYMPATHOMIMETICS EXCL, ANTIGLAUCOMA PREPARATIONS	1 (0,7)
PHENYLEPHRINE	1 (0,7)
SYMPATHOMIMETICS IN GLAUCOMA THERAPY	1 (0,7)
BRIMONIDINE TARTRATE	1 (0,7)
SYMPATHOMIMETICS USED AS DECONGESTANTS	1 (0,7)
NAPHCON-A	1 (0,7)
SYMPATHOMIMETICS, PLAIN	1 (0,7)
OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	1 (0,7)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM CO	1 (0,7)
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE	1 (0,7)
THROAT PREPARATIONS	1 (0,7)
THROAT PREPARATIONS	1 (0,7)
TONICS	1 (0,7)
ARMAFORCE	1 (0,7)
TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS	1 (0,7)
TUBERCULIN PPD	1 (0,7)
ULTRASOUND CONTRAST MEDIA	1 (0,7)
SULFUR HEXAFLUORIDE	1 (0,7)
VITAMIN B1, PLAIN	1 (0,7)
THIAMINE	1 (0,7)
VITAMIN K ANTAGONISTS	1 (0,7)
WARFARIN	1 (0,7)

Therapeutic Class **Preferred Term**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
WART AND ANTI-CORN PREPARATIONS	1 (0,7)
WART AND ANTI-CORN PREPARATIONS	1 (0,7)

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet, Die Patienten werden innerhalb jedes bevorzugten Begriffs (Preferred Term) einmal gezählt.
Die gemeldeten Medikamenten-Bezeichnungen wurden anhand des WHO Drug Dictionary (Version September 2015) kodiert.
Die Medikamente sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit sortiert.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-134 (Anhang): Nachfolgenden Antitumor-Therapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Kategorie **Unterkategorie**	**Selpercatinib** **(N = 142)**
Jede nachfolgende Krebstherapie	5 (3.5)
Art der anschließenden Krebstherapie [1]	
Chemotherapie	3 (2.1)
Zielgerichtete Therapie	4 (2.8)
Bestrahlung	1 (0.7)
Andere	1 (0.7)

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection
Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.
[1] Patienten können in mehr als einer Therapieart gezählt werden, werden aber höchstens einmal innerhalb einer Therapieart gezählt.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-135 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Status	**Selpercatinib (N = 142)**
Patienten, die mindestens eine Dosis von 160 mg erhalten haben BID [1] (n, %)	140 (98,6)
Startsdosis von 160 mg BID	135 (95,1)
Intra-patientische Dosiseskalation auf 160 mg BID	5 (3,5)
Dosisreduktion auf 160 mg BID	0 (0,0)
Fortgesetzte Behandlung nach Progress (n, %)	15 (10,6)
Status der Behandlung (n, %)	
Abgebrochen	24 (16,9)
Laufend	118 (83,1)
Grund für den Behandlungsabbruch (n, %)	
Progress	5 (3,5)
Unerwünschtes Ereignis	8 (5,6)
Forderung nach einer alternativen Behandlung durch den Prüfer	1 (0,7)
Rücknahme der Einwilligung	6 (4,2)
Tod	2 (1,4)
Andere	2 (1,4)
Status der Studie (n, %)	
Abgebrochen	14 (9,9)
Laufend	128 (90,1)
Grund für den Studienabbruch (n, %)	
Tod	8 (5,6)
Rücknahme der Einwilligung	6 (4,2)
Studienzeit (TOS) (Monate) [2]	
n	142
Mittelwert	25.33
Standardabweichung	7.788
Median	25.58
Minimum	1.9
Maximum	44.4

BID: Zweimal täglich (Bis In Die); mg: Milligramm; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged During Transfection
Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.
[1] 160 mg BID ist die empfohlene Dosis für Phase 2.
[2] Studienzeit (TOS) (Monate) = (Datum des Studienausstiegs - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die die Studie am oder vor dem Datenschnitt verlassen haben; TOS (Monate) = (Datum des Datenschnitts - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt noch in der Behandlungsphase befanden; TOS (Monate) = (Datum des letzten Besuchs - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt in der langfristigen Nachbeobachtung befanden.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-136 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Status	**Selpercatinib (N = 142)**
Jegliche Dosisreduktion (n, %)	61 (43,0)
Unerwünschtes Ereignis	58 (40,8)
Andere Gründe	10 (7,0)
Jegliche zurückgehaltene Dosis (n, %)	104 (73,2)
Unerwünschtes Ereignis	87 (61,3)
Andere Gründe	42 (29,6)
Jegliche Dosiserhöhung (n, %)	22 (15,5)
Erhöhung der intra-patientischen Dosis	5 (3,5)
Erneute Dosiserhöhung	12 (8,5)
Andere Gründe	9 (6,3)
Dosis, auf die die ursprüngliche Dosis reduziert wurde (n, %)	
120 mg/Dosis	22 (15,5)
80 mg/ Dosis	18 (12,7)
60 mg/ Dosis	15 (10,6)
40 mg/ Dosis	6 (4,2)

mg: Milligramm; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged During Transfection
Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-H: Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30– weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-137 (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 – MTC A

	Selpercatinib	
Endpunkt	**(N = 142)**	**(N' = 115)**
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	NE	NE

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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 4-138 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	31,4 (26,95)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	28,6 (23,94)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	-4,0 (21,11)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status[c], n (%)	
Verbesserung	43 (40,2)
Stabiler Status	36 (33,6)
Verschlechterung	28 (26,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	29,1 (24,31)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	-3,5 (23,44)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	-11,1-0,0

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Status[c], n (%)	
Verbesserung	43 (41,7)
Stabiler Status	35 (34,0)
Verschlechterung	25 (24,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	26,0 (22,44)
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)	96
Mittelwert (STD)	-5,0 (19,93)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-5,6
Status[c], n (%)	
Verbesserung	44 (45,8)
Stabiler Status	28 (29,2)
Verschlechterung	24 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	25,1 (25,08)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	-6,7 (23,29)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 55,6)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	43 (45,7)
Stabiler Status	29 (30,9)
Verschlechterung	22 (23,4)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	24,8 (21,53)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Mittelwert (STD)	-6,5 (19,68)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 44,4)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	43 (45,3)
Stabiler Status	31 (32,6)
Verschlechterung	21 (22,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	25,8 (23,78)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	-4,6 (24,02)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 66,7)
Q1-Q3	-22,2-11,1
Status[c], n (%)	
Verbesserung	36 (40,0)
Stabiler Status	28 (31,1)
Verschlechterung	26 (28,9)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	21,3 (21,18)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	-7,0 (20,02)
Median (min; max)	0,0 (-55,6; 44,4)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	36 (43,9)
Stabiler Status	29 (35,4)
Verschlechterung	17 (20,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	23,9 (25,30)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	-4,7 (21,43)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 55,6)
Q1-Q3	-11,1-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	26 (35,6)
Stabiler Status	35 (47,9)
Verschlechterung	12 (16,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	24,7 (25,47)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-3,6 (19,70)
Median (min; max)	0,0 (-55,6; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-5,6
Status[c], n (%)	
Verbesserung	25 (39,1)
Stabiler Status	23 (35,9)
Verschlechterung	16 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	25,9 (26,26)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-3,7 (18,31)
Median (min; max)	0,0 (-55,6; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (37,0)
Stabiler Status	21 (38,9)
Verschlechterung	13 (24,1)
Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	25,4 (21,85)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-3,2 (21,43)
Median (min; max)	0,0 (-55,6; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status[c], n (%)	
Verbesserung	19 (45,2)
Stabiler Status	10 (23,8)
Verschlechterung	13 (31,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	25,2 (17,93)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-3,8 (18,31)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status[c], n (%)	
Verbesserung	11 (42,3)
Stabiler Status	6 (23,1)
Verschlechterung	9 (34,6)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	28,2 (25,91)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-6,0 (23,40)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 44,4)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (46,2)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	4 (30,8)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	14,8 (16,97)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	-7,4 (23,13)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	40,7 (22,89)
Median (min; max)	44,4 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	22,2-61,1
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	18,5 (21,36)
Median (min; max)	16,7 (-11,1; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	3 (25,0)
Verschlechterung	8 (66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Tabelle 4-139 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	25,7 (30,13)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	17,4 (19,88)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	-9,7 (23,91)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	46 (43,0)
Stabiler Status	45 (42,1)
Verschlechterung	16 (15,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	18,1 (24,71)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	-8,4 (29,32)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	40 (38,8)
Stabiler Status	45 (43,7)
Verschlechterung	18 (17,5)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	15,1 (22,31)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	-8,3 (23,82)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	34 (35,4)
Stabiler Status	47 (49,0)
Verschlechterung	15 (15,6)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	17,6 (26,59)
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)	94
Mittelwert (STD)	-6,7 (27,03)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	37 (39,4)
Stabiler Status	43 (45,7)
Verschlechterung	14 (14,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	13,5 (22,19)
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)	95
Mittelwert (STD)	-12,1 (28,29)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	41 (43,2)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	43 (45,3)
Verschlechterung	11 (11,6)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	14,6 (23,28)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	-9,6 (29,77)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	37 (41,1)
Stabiler Status	40 (44,4)
Verschlechterung	13 (14,4)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	12,2 (20,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	-10,0 (26,69)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	34 (41,5)
Stabiler Status	35 (42,7)
Verschlechterung	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	16,7 (20,03)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	-4,6 (25,19)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	26 (35,6)
Stabiler Status	32 (43,8)
Verschlechterung	15 (20,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	13,0 (16,66)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-8,9 (25,88)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	22 (34,4)
Stabiler Status	29 (45,3)
Verschlechterung	13 (20,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	16,7 (20,22)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-8,3 (25,65)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (33,3)
Stabiler Status	27 (50,0)
Verschlechterung	9 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	16,7 (24,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-5,6 (28,67)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	14 (33,3)
Stabiler Status	22 (52,4)
Verschlechterung	6 (14,3)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	12,8 (20,17)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-7,1 (21,69)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	9 (34,6)
Stabiler Status	14 (53,8)
Verschlechterung	3 (11,5)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	15,4 (23,04)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-15,4 (27,61)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	7 (53,8)
Stabiler Status	4 (30,8)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	-5,6 (25,46)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	34,7 (33,68)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	4,2 (29,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	4 (33,3)
Verschlechterung	4 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-140 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	7,7 (18,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	4,2 (10,51)
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)	107
Mittelwert (STD)	-4,0 (19,13)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	19 (17,8)
Stabiler Status	79 (73,8)
Verschlechterung	9 (8,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	3,6 (10,61)
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)	103
Mittelwert (STD)	-4,2 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (17,5)
Stabiler Status	79 (76,7)
Verschlechterung	6 (5,8)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	3,1 (10,06)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	-3,5 (16,56)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	14 (14,6)
Stabiler Status	76 (79,2)
Verschlechterung	6 (6,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	5,0 (14,42)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	-2,1 (16,62)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	14 (14,9)
Stabiler Status	72 (76,6)
Verschlechterung	8 (8,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	4,4 (10,37)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	-4,0 (17,31)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (18,9)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	69 (72,6)
Verschlechterung	8 (8,4)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	5,2 (11,89)
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)	90
Mittelwert (STD)	-2,2 (19,55)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	16 (17,8)
Stabiler Status	62 (68,9)
Verschlechterung	12 (13,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	5,7 (12,62)
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)	82
Mittelwert (STD)	0,2 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	8 (9,8)
Stabiler Status	61 (74,4)
Verschlechterung	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	5,9 (16,28)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	0,7 (17,66)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	9 (12,3)
Stabiler Status	54 (74,0)
Verschlechterung	10 (13,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	3,4 (10,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-4,4 (16,86)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (20,3)
Stabiler Status	46 (71,9)
Verschlechterung	5 (7,8)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	4,3 (9,26)
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)	54
Mittelwert (STD)	-4,0 (15,84)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	10 (18,5)
Stabiler Status	41 (75,9)
Verschlechterung	3 (5,6)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	8,3 (18,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	3,6 (18,60)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (11,9)
Stabiler Status	30 (71,4)
Verschlechterung	7 (16,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	1,9 (7,19)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-2,6 (9,06)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	4 (15,4)
Stabiler Status	21 (80,8)
Verschlechterung	1 (3,8)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	3,8 (7,31)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-3,8 (12,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
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)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	6,9 (15,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	0,0 (7,11)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	10 (83,3)
Verschlechterung	1 (8,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-141 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	17,7 (26,24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	16,2 (26,45)
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)	107
Mittelwert (STD)	-1,9 (22,82)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (16,8)
Stabiler Status	75 (70,1)
Verschlechterung	14 (13,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	16,5 (25,08)
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)	103
Mittelwert (STD)	-1,0 (22,61)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	19 (18,4)
Stabiler Status	70 (68,0)
Verschlechterung	14 (13,6)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	13,9 (24,98)
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)	96
Mittelwert (STD)	-3,1 (21,67)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (20,8)
Stabiler Status	64 (66,7)
Verschlechterung	12 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	14,2 (24,19)
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)	94
Mittelwert (STD)	-3,5 (25,62)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	21 (22,3)
Stabiler Status	59 (62,8)
Verschlechterung	14 (14,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	15,1 (24,20)
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)	95
Mittelwert (STD)	-0,7 (25,25)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (21,1)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	56 (58,9)
Verschlechterung	19 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	13,3 (23,33)
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)	90
Mittelwert (STD)	-1,9 (25,66)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	19 (21,1)
Stabiler Status	57 (63,3)
Verschlechterung	14 (15,6)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	12,2 (22,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	-2,4 (19,44)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	15 (18,3)
Stabiler Status	57 (69,5)
Verschlechterung	10 (12,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	15,1 (26,08)
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)	73
Mittelwert (STD)	0,0 (21,52)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	12 (16,4)
Stabiler Status	49 (67,1)
Verschlechterung	12 (16,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	15,6 (27,20)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	1,0 (21,39)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	11 (17,2)
Stabiler Status	41 (64,1)
Verschlechterung	12 (18,8)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	17,9 (28,75)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	1,9 (21,88)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	9 (16,7)
Stabiler Status	34 (63,0)
Verschlechterung	11 (20,4)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	15,9 (22,38)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	1,6 (22,03)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	8 (19,0)
Stabiler Status	24 (57,1)
Verschlechterung	10 (23,8)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	15,4 (21,56)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	2,6 (16,12)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (7,7)
Stabiler Status	20 (76,9)
Verschlechterung	4 (15,4)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	25,6 (27,74)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	10,3 (16,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	4 (30,8)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 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
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	33,3 (28,43)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	22,2 (25,95)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-142 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	30,4 (30,77)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	106
Mittelwert (STD)	23,0 (26,97)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	106
Mittelwert (STD)	-8,5 (26,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	35 (33,0)
Stabiler Status	60 (56,6)
Verschlechterung	11 (10,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	21,0 (28,39)
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)	103
Mittelwert (STD)	-10,4 (27,63)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	41 (39,8)
Stabiler Status	47 (45,6)
Verschlechterung	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	23,3 (29,07)
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)	96
Mittelwert (STD)	-7,6 (22,42)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	26 (27,1)
Stabiler Status	63 (65,6)
Verschlechterung	7 (7,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	21,6 (27,53)
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)	94
Mittelwert (STD)	-9,6 (23,76)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	28 (29,8)
Stabiler Status	59 (62,8)
Verschlechterung	7 (7,4)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	26,0 (29,65)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	-3,5 (25,02)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	24 (25,3)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	56 (58,9)
Verschlechterung	15 (15,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	24,4 (27,73)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	-5,2 (27,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	26 (28,9)
Stabiler Status	51 (56,7)
Verschlechterung	13 (14,4)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	20,7 (23,80)
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)	82
Mittelwert (STD)	-7,3 (29,64)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	25 (30,5)
Stabiler Status	44 (53,7)
Verschlechterung	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	22,8 (28,26)
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)	73
Mittelwert (STD)	-5,5 (27,79)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (27,4)
Stabiler Status	41 (56,2)
Verschlechterung	12 (16,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	21,4 (24,75)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-5,7 (28,82)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	16 (25,0)
Stabiler Status	38 (59,4)
Verschlechterung	10 (15,6)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	24,1 (26,24)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-4,9 (22,81)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (24,1)
Stabiler Status	34 (63,0)
Verschlechterung	7 (13,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	24,6 (28,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	0,0 (22,09)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	7 (16,7)
Stabiler Status	27 (64,3)
Verschlechterung	8 (19,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	19,2 (23,42)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-9,0 (22,23)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (23,1)
Stabiler Status	19 (73,1)
Verschlechterung	1 (3,8)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (21,68)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-10,3 (34,39)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	5 (38,5)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (19,25)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 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
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	36,1 (26,43)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	16,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	5,6 (27,83)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	3 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-143 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	15,4 (26,96)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	8,4 (16,57)
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)	107
Mittelwert (STD)	-7,8 (29,52)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	29 (27,1)
Stabiler Status	64 (59,8)
Verschlechterung	14 (13,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	12,6 (24,75)
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)	103
Mittelwert (STD)	-2,9 (27,26)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (19,4)
Stabiler Status	68 (66,0)
Verschlechterung	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	7,3 (17,57)
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)	96
Mittelwert (STD)	-6,6 (26,76)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	21 (21,9)
Stabiler Status	65 (67,7)
Verschlechterung	10 (10,4)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	9,9 (23,86)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	-3,5 (29,52)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	17 (18,1)
Stabiler Status	65 (69,1)
Verschlechterung	12 (12,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	8,8 (19,58)
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)	95
Mittelwert (STD)	-6,7 (28,18)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	25 (26,3)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	59 (62,1)
Verschlechterung	11 (11,6)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	8,9 (22,23)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	-5,2 (31,17)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	22 (24,4)
Stabiler Status	58 (64,4)
Verschlechterung	10 (11,1)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	6,9 (17,95)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	-4,9 (24,64)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	17 (20,7)
Stabiler Status	58 (70,7)
Verschlechterung	7 (8,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	9,1 (18,64)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	-2,3 (23,13)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	12 (16,4)
Stabiler Status	52 (71,2)
Verschlechterung	9 (12,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	11,5 (18,99)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-1,6 (22,56)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	12 (18,8)
Stabiler Status	41 (64,1)
Verschlechterung	11 (17,2)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	6,2 (17,22)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-7,4 (20,13)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (24,1)
Stabiler Status	38 (70,4)
Verschlechterung	3 (5,6)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	9,5 (18,46)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-0,8 (21,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	7 (16,7)
Stabiler Status	28 (66,7)
Verschlechterung	7 (16,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	7,7 (17,15)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-7,7 (21,72)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	7 (26,9)
Stabiler Status	17 (65,4)
Verschlechterung	2 (7,7)
Zyklus 34 Tag 1	
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, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-10,3 (25,04)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (46,2)
Stabiler Status	5 (38,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
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)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	22,2 (25,95)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	-2,8 (36,12)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	3 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-144 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	7,5 (18,24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	18,4 (26,40)
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)	107
Mittelwert (STD)	10,3 (31,19)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	10 (9,3)
Stabiler Status	63 (58,9)
Verschlechterung	34 (31,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	18,8 (26,27)
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)	103
Mittelwert (STD)	11,7 (30,86)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	7 (6,8)
Stabiler Status	61 (59,2)
Verschlechterung	35 (34,0)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	16,3 (24,18)
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)	96
Mittelwert (STD)	10,1 (26,10)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (6,3)
Stabiler Status	63 (65,6)
Verschlechterung	27 (28,1)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	16,3 (25,75)
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)	94
Mittelwert (STD)	11,0 (26,50)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (6,4)
Stabiler Status	62 (66,0)
Verschlechterung	26 (27,7)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	13,0 (22,96)
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)	95
Mittelwert (STD)	6,3 (26,76)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	8 (8,4)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	67 (70,5)
Verschlechterung	20 (21,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	89
Mittelwert (STD)	9,7 (20,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	89
Mittelwert (STD)	3,4 (28,45)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	10 (11,2)
Stabiler Status	62 (69,7)
Verschlechterung	17 (19,1)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	80
Mittelwert (STD)	12,9 (23,42)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	80
Mittelwert (STD)	5,8 (28,45)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (7,5)
Stabiler Status	56 (70,0)
Verschlechterung	18 (22,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	11,0 (20,83)
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)	73
Mittelwert (STD)	5,5 (24,22)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	7 (9,6)
Stabiler Status	50 (68,5)
Verschlechterung	16 (21,9)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	11,5 (21,59)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	6,3 (20,47)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (4,7)
Stabiler Status	47 (73,4)
Verschlechterung	14 (21,9)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	8,6 (16,10)
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)	54
Mittelwert (STD)	4,3 (14,55)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (3,7)
Stabiler Status	43 (79,6)
Verschlechterung	9 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	14,3 (24,58)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	9,5 (26,83)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (4,8)
Stabiler Status	29 (69,0)
Verschlechterung	11 (26,2)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	10,3 (18,30)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	1,3 (29,03)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (11,5)
Stabiler Status	18 (69,2)
Verschlechterung	5 (19,2)
Zyklus 34 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 34 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 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
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)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	8,3 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	0,0 (14,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	10 (83,3)
Verschlechterung	1 (8,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-145 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	44,1 (39,38)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	16,8 (23,96)
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)	107
Mittelwert (STD)	-28,7 (44,26)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	55 (51,4)
Stabiler Status	40 (37,4)
Verschlechterung	12 (11,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	17,5 (22,79)
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)	103
Mittelwert (STD)	-29,8 (41,73)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	56 (54,4)
Stabiler Status	35 (34,0)
Verschlechterung	12 (11,7)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	13,5 (21,94)
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)	96
Mittelwert (STD)	-33,7 (42,30)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	54 (56,3)
Stabiler Status	35 (36,5)
Verschlechterung	7 (7,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	16,0 (22,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	-31,9 (42,03)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	51 (54,3)
Stabiler Status	36 (38,3)
Verschlechterung	7 (7,4)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	13,0 (20,80)
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)	95
Mittelwert (STD)	-33,7 (40,53)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	55 (57,9)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	33 (34,7)
Verschlechterung	7 (7,4)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	89
Mittelwert (STD)	13,5 (22,87)
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)	89
Mittelwert (STD)	-32,6 (45,50)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	52 (58,4)
Stabiler Status	27 (30,3)
Verschlechterung	10 (11,2)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	12,2 (21,92)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	-32,5 (42,87)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	44 (53,7)
Stabiler Status	31 (37,8)
Verschlechterung	7 (8,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	15,1 (22,25)
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)	73
Mittelwert (STD)	-23,7 (41,75)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	34 (46,6)
Stabiler Status	31 (42,5)
Verschlechterung	8 (11,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	16,1 (24,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-24,5 (40,39)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	33 (51,6)
Stabiler Status	24 (37,5)
Verschlechterung	7 (10,9)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	53
Mittelwert (STD)	17,0 (24,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	53
Mittelwert (STD)	-23,3 (46,03)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	24 (45,3)
Stabiler Status	22 (41,5)
Verschlechterung	7 (13,2)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	18,3 (22,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-23,8 (47,30)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	19 (45,2)
Stabiler Status	17 (40,5)
Verschlechterung	6 (14,3)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	16,7 (21,60)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-23,1 (42,97)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	12 (46,2)
Stabiler Status	11 (42,3)
Verschlechterung	3 (11,5)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (25,60)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-15,4 (53,77)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (46,2)
Stabiler Status	4 (30,8)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	44,4 (19,25)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	33,3 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (50,92)
Median (min; max)	33,3 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-66,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	11,1 (21,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	-19,4 (36,12)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	1 (8,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-I2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-146 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** (N' = 115) (N = 142)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	77 (67,0)
Zensierte Patienten, n (%)	38 (33,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	5,32 [3,68; 7,39]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	69 (60,0)
Zensierte Patienten, n (%)	46 (40,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	9,20 [4,21; 19,29]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-147 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	63 (54,8)
Zensierte Patienten, n (%)	52 (45,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	5,59 [2,37; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	62 (53,9)
Zensierte Patienten, n (%)	53 (46,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	14,92 [7,43; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-148 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (20,9)
Zensierte Patienten, n (%)	91 (79,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	45 (39,1)
Zensierte Patienten, n (%)	70 (60,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [19,58; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-149 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	32 (27,8)
Zensierte Patienten, n (%)	83 (72,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	47 (40,9)
Zensierte Patienten, n (%)	68 (59,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	30,82 [16,62; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-150 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (52,2)
Zensierte Patienten, n (%)	55 (47,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	13,83 [3,75; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (44,3)
Zensierte Patienten, n (%)	64 (55,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	23,95 [16,36; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-151 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	33 (28,7)
Zensierte Patienten, n (%)	82 (71,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	44 (38,3)
Zensierte Patienten, n (%)	71 (61,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [24,84; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-152 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (15,7)
Zensierte Patienten, n (%)	97 (84,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	65 (56,5)
Zensierte Patienten, n (%)	50 (43,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	7,85 [3,75; 23,95]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-153 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** (N' = 115) (N = 142)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	72 (62,6)
Zensierte Patienten, n (%)	43 (37,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	3,25 [1,94; 5,68]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	36 (31,3)
Zensierte Patienten, n (%)	79 (68,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

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)

Abbildung 4-44 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-45 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-46 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-47 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-48 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-49 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-50 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-51 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-52 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-53 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-54 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-55 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-56 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-57 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-58 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-59 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); 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)

Abbildung 4-60 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-61 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-62 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-63 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-64 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-65 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-66 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-67 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom;; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-68 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-69 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-70 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-71 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-72 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-73 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-74 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-75 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); 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 4-154 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Fatigue (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	43 (40,2)	36 (33,6)	28 (26,2)
Zyklus 5 Tag 1	43 (41,7)	35 (34,0)	25 (24,3)
Zyklus 7 Tag 1	44 (45,8)	28 (29,2)	24 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	43 (45,7)	29 (30,9)	22 (23,4)
Zyklus 11 Tag 1	43 (45,3)	31 (32,6)	21 (22,1)
Zyklus 13 Tag 1	36 (40,0)	28 (31,1)	26 (28,9)
Zyklus 16 Tag 1	36 (43,9)	29 (35,4)	17 (20,7)
Zyklus 19 Tag 1	26 (35,6)	35 (47,9)	12 (16,4)
Zyklus 22 Tag 1	25 (39,1)	23 (35,9)	16 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	20 (37,0)	21 (38,9)	13 (24,1)
Zyklus 28 Tag 1	19 (45,2)	10 (23,8)	13 (31,0)
Zyklus 31 Tag 1	11 (42,3)	6 (23,1)	9 (34,6)
Zyklus 34 Tag 1	6 (46,2)	4 (30,8)	3 (23,1)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (8,3)	3 (25,0)	8 (66,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-155 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schmerzen (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	46 (43,0)	45 (42,1)	16 (15,0)
Zyklus 5 Tag 1	40 (38,8)	45 (43,7)	18 (17,5)
Zyklus 7 Tag 1	34 (35,4)	47 (49,0)	15 (15,6)
Zyklus 9 Tag 1	37 (39,4)	43 (45,7)	14 (14,9)
Zyklus 11 Tag 1	41 (43,2)	43 (45,3)	11 (11,6)
Zyklus 13 Tag 1	37 (41,1)	40 (44,4)	13 (14,4)
Zyklus 16 Tag 1	34 (41,5)	35 (42,7)	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	26 (35,6)	32 (43,8)	15 (20,5)
Zyklus 22 Tag 1	22 (34,4)	29 (45,3)	13 (20,3)
Zyklus 25 Tag 1	18 (33,3)	27 (50,0)	9 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	14 (33,3)	22 (52,4)	6 (14,3)
Zyklus 31 Tag 1	9 (34,6)	14 (53,8)	3 (11,5)
Zyklus 34 Tag 1	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-156 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Übelkeit und Erbrechen (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	19 (17,8)	79 (73,8)	9 (8,4)
Zyklus 5 Tag 1	18 (17,5)	79 (76,7)	6 (5,8)
Zyklus 7 Tag 1	14 (14,6)	76 (79,2)	6 (6,3)
Zyklus 9 Tag 1	14 (14,9)	72 (76,6)	8 (8,5)
Zyklus 11 Tag 1	18 (18,9)	69 (72,6)	8 (8,4)
Zyklus 13 Tag 1	16 (17,8)	62 (68,9)	12 (13,3)
Zyklus 16 Tag 1	8 (9,8)	61 (74,4)	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	9 (12,3)	54 (74,0)	10 (13,7)
Zyklus 22 Tag 1	13 (20,3)	46 (71,9)	5 (7,8)
Zyklus 25 Tag 1	10 (18,5)	41 (75,9)	3 (5,6)
Zyklus 28 Tag 1	5 (11,9)	30 (71,4)	7 (16,7)
Zyklus 31 Tag 1	4 (15,4)	21 (80,8)	1 (3,8)
Zyklus 34 Tag 1	3 (23,1)	9 (69,2)	1 (7,7)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (8,3)	10 (83,3)	1 (8,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-157 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Dyspnoe (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	18 (16,8)	75 (70,1)	14 (13,1)
Zyklus 5 Tag 1	19 (18,4)	70 (68,0)	14 (13,6)
Zyklus 7 Tag 1	20 (20,8)	64 (66,7)	12 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	21 (22,3)	59 (62,8)	14 (14,9)
Zyklus 11 Tag 1	20 (21,1)	56 (58,9)	19 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	19 (21,1)	57 (63,3)	14 (15,6)
Zyklus 16 Tag 1	15 (18,3)	57 (69,5)	10 (12,2)
Zyklus 19 Tag 1	12 (16,4)	49 (67,1)	12 (16,4)
Zyklus 22 Tag 1	11 (17,2)	41 (64,1)	12 (18,8)
Zyklus 25 Tag 1	9 (16,7)	34 (63,0)	11 (20,4)
Zyklus 28 Tag 1	8 (19,0)	24 (57,1)	10 (23,8)
Zyklus 31 Tag 1	2 (7,7)	20 (76,9)	4 (15,4)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	9 (69,2)	4 (30,8)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	6 (50,0)	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-158 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schlaflosigkeit (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	35 (33,0)	60 (56,6)	11 (10,4)
Zyklus 5 Tag 1	41 (39,8)	47 (45,6)	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	26 (27,1)	63 (65,6)	7 (7,3)
Zyklus 9 Tag 1	28 (29,8)	59 (62,8)	7 (7,4)
Zyklus 11 Tag 1	24 (25,3)	56 (58,9)	15 (15,8)
Zyklus 13 Tag 1	26 (28,9)	51 (56,7)	13 (14,4)
Zyklus 16 Tag 1	25 (30,5)	44 (53,7)	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	20 (27,4)	41 (56,2)	12 (16,4)
Zyklus 22 Tag 1	16 (25,0)	38 (59,4)	10 (15,6)
Zyklus 25 Tag 1	13 (24,1)	34 (63,0)	7 (13,0)
Zyklus 28 Tag 1	7 (16,7)	27 (64,3)	8 (19,0)
Zyklus 31 Tag 1	6 (23,1)	19 (73,1)	1 (3,8)
Zyklus 34 Tag 1	5 (38,5)	5 (38,5)	3 (23,1)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (16,7)	7 (58,3)	3 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-159 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Appetitverlust (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	29 (27,1)	64 (59,8)	14 (13,1)
Zyklus 5 Tag 1	20 (19,4)	68 (66,0)	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	21 (21,9)	65 (67,7)	10 (10,4)
Zyklus 9 Tag 1	17 (18,1)	65 (69,1)	12 (12,8)
Zyklus 11 Tag 1	25 (26,3)	59 (62,1)	11 (11,6)
Zyklus 13 Tag 1	22 (24,4)	58 (64,4)	10 (11,1)
Zyklus 16 Tag 1	17 (20,7)	58 (70,7)	7 (8,5)
Zyklus 19 Tag 1	12 (16,4)	52 (71,2)	9 (12,3)
Zyklus 22 Tag 1	12 (18,8)	41 (64,1)	11 (17,2)
Zyklus 25 Tag 1	13 (24,1)	38 (70,4)	3 (5,6)
Zyklus 28 Tag 1	7 (16,7)	28 (66,7)	7 (16,7)
Zyklus 31 Tag 1	7 (26,9)	17 (65,4)	2 (7,7)
Zyklus 34 Tag 1	6 (46,2)	5 (38,5)	2 (15,4)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (33,3)	5 (41,7)	3 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-160 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Verstopfung (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	10 (9,3)	63 (58,9)	34 (31,8)
Zyklus 5 Tag 1	7 (6,8)	61 (59,2)	35 (34,0)
Zyklus 7 Tag 1	6 (6,3)	63 (65,6)	27 (28,1)
Zyklus 9 Tag 1	6 (6,4)	62 (66,0)	26 (27,7)
Zyklus 11 Tag 1	8 (8,4)	67 (70,5)	20 (21,1)
Zyklus 13 Tag 1	10 (11,2)	62 (69,7)	17 (19,1)
Zyklus 16 Tag 1	6 (7,5)	56 (70,0)	18 (22,5)
Zyklus 19 Tag 1	7 (9,6)	50 (68,5)	16 (21,9)
Zyklus 22 Tag 1	3 (4,7)	47 (73,4)	14 (21,9)
Zyklus 25 Tag 1	2 (3,7)	43 (79,6)	9 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	2 (4,8)	29 (69,0)	11 (26,2)
Zyklus 31 Tag 1	3 (11,5)	18 (69,2)	5 (19,2)
Zyklus 34 Tag 1	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (8,3)	10 (83,3)	1 (8,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-161 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Diarrhö (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	55 (51,4)	40 (37,4)	12 (11,2)
Zyklus 5 Tag 1	56 (54,4)	35 (34,0)	12 (11,7)
Zyklus 7 Tag 1	54 (56,3)	35 (36,5)	7 (7,3)
Zyklus 9 Tag 1	51 (54,3)	36 (38,3)	7 (7,4)
Zyklus 11 Tag 1	55 (57,9)	33 (34,7)	7 (7,4)
Zyklus 13 Tag 1	52 (58,4)	27 (30,3)	10 (11,2)
Zyklus 16 Tag 1	44 (53,7)	31 (37,8)	7 (8,5)
Zyklus 19 Tag 1	34 (46,6)	31 (42,5)	8 (11,0)
Zyklus 22 Tag 1	33 (51,6)	24 (37,5)	7 (10,9)
Zyklus 25 Tag 1	24 (45,3)	22 (41,5)	7 (13,2)
Zyklus 28 Tag 1	19 (45,2)	17 (40,5)	6 (14,3)
Zyklus 31 Tag 1	12 (46,2)	11 (42,3)	3 (11,5)
Zyklus 34 Tag 1	6 (46,2)	4 (30,8)	3 (23,1)
Visite zum Ende der Behandlung	5 (41,7)	6 (50,0)	1 (8,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-I6: Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-162 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	31,4 (26,95)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-3,15
[95%-KI]	[-6,61, 0,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-2,56
[95%-KI]	[-6,09, 0,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-4,75
[95%-KI]	[-8,41, -1,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-6,18
[95%-KI]	[-9,88, -2,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-6,18
[95%-KI]	[-9,86, -2,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-4,61
[95%-KI]	[-8,39, -0,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-7,96
[95%-KI]	[-11,92, -4,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
n[b]	73
LS Mean	-5,51
[95%-KI]	[-9,71, -1,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-4,57
[95%-KI]	[-9,05, -0,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-4,06
[95%-KI]	[-8,94, 0,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-3,98
[95%-KI]	[-9,52, 1,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-4,45
[95%-KI]	[-11,48, 2,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-4,41
[95%-KI]	[-14,35, 5,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-10,91
[95%-KI]	[-31,61, 9,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	15,02
[95%-KI]	[4,66, 25,37]

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Tabelle 4-163 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	25,7 (30,13)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-7,89
[95%-KI]	[-11,61, -4,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-7,00
[95%-KI]	[-10,80, -3,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-8,86
[95%-KI]	[-12,79, -4,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-6,73
[95%-KI]	[-10,71, -2,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-11,27
[95%-KI]	[-15,22, -7,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-9,64
[95%-KI]	[-13,70, -5,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-11,30
[95%-KI]	[-15,55, -7,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
LS Mean	-6,48
[95%-KI]	[-10,99, -1,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-10,37
[95%-KI]	[-15,18, -5,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-7,88
[95%-KI]	[-13,12, -2,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-6,85
[95%-KI]	[-12,79, -0,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-9,82
[95%-KI]	[-17,37, -2,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-11,32
[95%-KI]	[-22,00, -0,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-10,33
[95%-KI]	[-32,57, 11,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	8,10
[95%-KI]	[-3,02, 19,22]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-164 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	7,7 (18,11)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-3,13
[95%-KI]	[-5,30, -0,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-3,66
[95%-KI]	[-5,87, -1,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-3,83
[95%-KI]	[-6,11, -1,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-2,10
[95%-KI]	[-4,41, 0,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-2,99
[95%-KI]	[-5,29, -0,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-1,95
[95%-KI]	[-4,31, 0,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-1,00
[95%-KI]	[-3,47, 1,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
LS Mean	-0,70
[95%-KI]	[-3,32, 1,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-3,85
[95%-KI]	[-6,65, -1,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-3,04
[95%-KI]	[-6,08, 0,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	1,81
[95%-KI]	[-1,64, 5,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-4,53
[95%-KI]	[-8,92, -0,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-3,36
[95%-KI]	[-9,57, 2,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-5,40
[95%-KI]	[-18,33, 7,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-0,09
[95%-KI]	[-6,55, 6,38]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-165 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	17,7 (26,24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-1,02
[95%-KI]	[-4,90, 2,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-0,36
[95%-KI]	[-4,31, 3,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-2,71
[95%-KI]	[-6,80, 1,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-2,83
[95%-KI]	[-6,97, 1,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-0,79
[95%-KI]	[-4,90, 3,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-2,19
[95%-KI]	[-6,41, 2,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-3,00
[95%-KI]	[-7,43, 1,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	-0,38

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[-5,08, 4,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	0,46
[95%-KI]	[-4,55, 5,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	1,87
[95%-KI]	[-3,58, 7,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	0,88
[95%-KI]	[-5,31, 7,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	1,25
[95%-KI]	[-6,61, 9,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	10,00
[95%-KI]	[-1,12, 21,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	4,52
[95%-KI]	[-18,64, 27,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	20,21
[95%-KI]	[8,63, 31,78]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-166 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	30,4 (30,77)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	106
LS Mean	-7,63
[95%-KI]	[-11,77, -3,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-9,52
[95%-KI]	[-13,72, -5,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-7,03
[95%-KI]	[-11,38, -2,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-8,82
[95%-KI]	[-13,22, -4,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-3,56
[95%-KI]	[-7,94, 0,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-5,17
[95%-KI]	[-9,66, -0,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-8,04
[95%-KI]	[-12,74, -3,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
LS Mean	-6,08
[95%-KI]	[-11,07, -1,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-6,90
[95%-KI]	[-12,23, -1,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-5,21
[95%-KI]	[-11,01, 0,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-2,32
[95%-KI]	[-8,91, 4,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-9,62
[95%-KI]	[-17,98, -1,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-9,71
[95%-KI]	[-21,53, 2,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-3,43
[95%-KI]	[-28,05, 21,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	6,01
[95%-KI]	[-6,30, 18,31]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-167 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	15,4 (26,96)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-6,18
[95%-KI]	[-9,80, -2,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-1,81
[95%-KI]	[-5,50, 1,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-6,74
[95%-KI]	[-10,56, -2,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-4,01
[95%-KI]	[-7,86, -0,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-5,64
[95%-KI]	[-9,48, -1,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-5,19
[95%-KI]	[-9,13, -1,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-6,61
[95%-KI]	[-10,75, -2,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
LS Mean	-4,30
[95%-KI]	[-8,68, 0,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-2,37
[95%-KI]	[-7,04, 2,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-7,79
[95%-KI]	[-12,88, -2,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-3,64
[95%-KI]	[-9,42, 2,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-6,70
[95%-KI]	[-14,04, 0,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-7,33
[95%-KI]	[-17,70, 3,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-13,36
[95%-KI]	[-34,96, 8,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	5,49
[95%-KI]	[-5,32, 16,31]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-168 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	7,5 (18,24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	11,65
[95%-KI]	[7,29, 16,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	12,24
[95%-KI]	[7,80, 16,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	9,97
[95%-KI]	[5,37, 14,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	10,15
[95%-KI]	[5,50, 14,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	6,54
[95%-KI]	[1,92, 11,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	89
LS Mean	3,36
[95%-KI]	[-1,41, 8,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	80
LS Mean	6,39
[95%-KI]	[1,36, 11,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
LS Mean	4,76
[95%-KI]	[-0,51, 10,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	5,32
[95%-KI]	[-0,31, 10,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	2,68
[95%-KI]	[-3,45, 8,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	8,24
[95%-KI]	[1,29, 15,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	3,35
[95%-KI]	[-5,49, 12,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-1,52
[95%-KI]	[-14,02, 10,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-5,07
[95%-KI]	[-31,09, 20,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	1,55
[95%-KI]	[-11,45, 14,56]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-169 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	44,1 (39,38)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-27,62
[95%-KI]	[-31,90, -23,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-27,09
[95%-KI]	[-31,45, -22,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-31,02
[95%-KI]	[-35,54, -26,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-28,65
[95%-KI]	[-33,22, -24,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-31,54
[95%-KI]	[-36,08, -27,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	89
LS Mean	-31,00
[95%-KI]	[-35,69, -26,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-32,19
[95%-KI]	[-37,08, -27,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	-28,90

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[-34,09, -23,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-27,95
[95%-KI]	[-33,49, -22,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	53
LS Mean	-27,09
[95%-KI]	[-33,17, -21,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-25,95
[95%-KI]	[-32,77, -19,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-27,37
[95%-KI]	[-36,05, -18,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-23,25
[95%-KI]	[-35,53, -10,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	1,65
[95%-KI]	[-23,91, 27,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-32,28
[95%-KI]	[-45,06, -19,49]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-J: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Anhang 4-J1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-170 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	67,5 (23,36)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	106
Mittelwert (STD)	71,5 (20,83)
Median (min; max)	75,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	106
Mittelwert (STD)	5,2 (20,78)
Median (min; max)	4,2 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	36 (34,0)
Stabiler Status	51 (48,1)
Verschlechterung	19 (17,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	71,0 (21,57)
Median (min; max)	75,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	4,3 (21,13)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 58,3)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	36 (35,0)
Stabiler Status	48 (46,6)
Verschlechterung	19 (18,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	75,0 (21,15)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	6,2 (21,77)
Median (min; max)	8,3 (-50,0; 91,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	40 (41,7)
Stabiler Status	40 (41,7)
Verschlechterung	16 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	73,9 (22,67)
Median (min; max)	79,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	5,8 (21,38)
Median (min; max)	8,3 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	29 (30,9)
Stabiler Status	50 (53,2)
Verschlechterung	15 (16,0)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	74,8 (20,30)
Median (min; max)	75,0 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	5,9 (22,69)
Median (min; max)	4,2 (-58,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	35 (37,2)
Stabiler Status	42 (44,7)
Verschlechterung	17 (18,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	75,6 (20,27)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	6,8 (22,59)
Median (min; max)	8,3 (-58,3; 83,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	35 (38,9)
Stabiler Status	37 (41,1)
Verschlechterung	18 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	78,0 (19,62)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	5,3 (20,64)
Median (min; max)	8,3 (-58,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	30 (36,6)
Stabiler Status	35 (42,7)
Verschlechterung	17 (20,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	75,5 (20,78)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	3,9 (22,91)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 91,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	24 (32,9)
Stabiler Status	30 (41,1)
Verschlechterung	19 (26,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	74,9 (21,34)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	3,5 (20,56)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	22 (34,4)
Stabiler Status	29 (45,3)
Verschlechterung	13 (20,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	73,3 (21,13)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	2,6 (19,28)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	14 (25,9)
Stabiler Status	29 (53,7)
Verschlechterung	11 (20,4)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	70,4 (21,79)
Median (min; max)	75,0 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	0,0 (25,90)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 58,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (31,0)
Stabiler Status	16 (38,1)
Verschlechterung	13 (31,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	68,9 (19,37)
Median (min; max)	66,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-4,5 (15,85)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 25,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	4 (15,4)
Stabiler Status	14 (53,8)
Verschlechterung	8 (30,8)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	71,2 (21,14)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	3,2 (21,12)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	55,6 (12,73)
Median (min; max)	58,3 (41,7; 66,7)
Q1-Q3	41,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	-13,9 (12,73)
Median (min; max)	-16,7 (-25,0; 0,0)
Q1-Q3	-25,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	52,8 (24,96)
Median (min; max)	50,0 (16,7; 91,7)
Q1-Q3	33,3-75,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	-9,7 (19,08)
Median (min; max)	-12,5 (-33,3; 25,0)
Q1-Q3	-25,0-4,2
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	4 (33,3)
Verschlechterung	6 (50,0)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Tabelle 4-171 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	84,2 (19,07)
Median (min; max)	93,3 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	85,2 (19,12)
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)	107
Mittelwert (STD)	1,4 (18,08)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 80,0)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (18,7)
Stabiler Status	70 (65,4)
Verschlechterung	17 (15,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	85,3 (18,54)
Median (min; max)	93,3 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	1,1 (16,48)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 80,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	21 (20,4)
Stabiler Status	61 (59,2)
Verschlechterung	21 (20,4)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	87,1 (16,24)
Median (min; max)	93,3 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	1,4 (14,63)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 60,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	17 (17,7)
Stabiler Status	68 (70,8)
Verschlechterung	11 (11,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	86,7 (19,87)
Median (min; max)	93,3 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	0,9 (15,03)
Median (min; max)	0,0 (-60,0; 53,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (13,8)
Stabiler Status	70 (74,5)
Verschlechterung	11 (11,7)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	87,3 (17,18)
Median (min; max)	93,3 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	1,5 (14,29)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 60,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	15 (15,8)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	66 (69,5)
Verschlechterung	14 (14,7)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	89
Mittelwert (STD)	87,7 (18,93)
Median (min; max)	100,0 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	89
Mittelwert (STD)	0,9 (19,67)
Median (min; max)	0,0 (-80,0; 60,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (20,2)
Stabiler Status	53 (59,6)
Verschlechterung	18 (20,2)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	87,9 (18,92)
Median (min; max)	100,0 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	1,1 (15,83)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 53,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (15,9)
Stabiler Status	58 (70,7)
Verschlechterung	11 (13,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	86,4 (20,86)
Median (min; max)	100,0 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	-0,9 (17,79)
Median (min; max)	0,0 (-53,3; 60,0)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	11 (15,1)
Stabiler Status	49 (67,1)
Verschlechterung	13 (17,8)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	87,5 (19,25)
Median (min; max)	93,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-0,9 (16,92)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 53,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	8 (12,5)
Stabiler Status	42 (65,6)
Verschlechterung	14 (21,9)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	85,6 (20,47)
Median (min; max)	93,3 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-3,0 (15,95)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 40,0)
Q1-Q3	-13,3-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (11,1)
Stabiler Status	31 (57,4)
Verschlechterung	17 (31,5)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	88,1 (14,69)
Median (min; max)	93,3 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-1,6 (15,36)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 40,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (11,9)
Stabiler Status	27 (64,3)
Verschlechterung	10 (23,8)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	88,7 (13,17)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-1,5 (11,82)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (11,5)
Stabiler Status	18 (69,2)
Verschlechterung	5 (19,2)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	85,6 (14,10)
Median (min; max)	86,7 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	0,0 (17,64)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 33,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (15,4)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (3,85)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	86,7 (86,7; 93,3)
Q1-Q3	86,7-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	-6,7 (6,67)
Median (min; max)	-6,7 (-13,3; 0,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	68,3 (22,04)
Median (min; max)	66,7 (26,7; 100,0)
Q1-Q3	56,7-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	-11,4 (18,23)
Median (min; max)	-10,0 (-53,3; 13,3)
Q1-Q3	-21,7-3,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-172 (Anhang): 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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	77,1 (20,35)
Median (min; max)	83,3 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	81,6 (18,23)
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)	107
Mittelwert (STD)	4,9 (17,95)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 58,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	31 (29,0)
Stabiler Status	64 (59,8)
Verschlechterung	12 (11,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	83,2 (18,85)
Median (min; max)	91,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	6,6 (19,83)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	38 (36,9)
Stabiler Status	50 (48,5)
Verschlechterung	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	84,4 (18,94)
Median (min; max)	91,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	5,9 (17,68)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 75,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	26 (27,1)
Stabiler Status	60 (62,5)
Verschlechterung	10 (10,4)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	82,0 (19,64)
Median (min; max)	87,5 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	6,0 (19,30)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	30 (31,9)
Stabiler Status	54 (57,4)
Verschlechterung	10 (10,6)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	83,4 (18,81)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	6,5 (16,76)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	26 (27,4)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	63 (66,3)
Verschlechterung	6 (6,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	83,0 (18,01)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	5,1 (19,06)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	29 (32,2)
Stabiler Status	47 (52,2)
Verschlechterung	14 (15,6)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	86,3 (16,07)
Median (min; max)	91,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	7,7 (15,35)
Median (min; max)	4,2 (-25,0; 41,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	28 (34,1)
Stabiler Status	47 (57,3)
Verschlechterung	7 (8,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	85,8 (17,05)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	7,3 (17,29)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 83,3)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	23 (31,5)
Stabiler Status	44 (60,3)
Verschlechterung	6 (8,2)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	83,2 (18,99)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	5,3 (18,74)
Median (min; max)	4,2 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	21 (32,8)
Stabiler Status	34 (53,1)
Verschlechterung	9 (14,1)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	83,2 (16,63)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	6,5 (15,16)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	15 (27,8)
Stabiler Status	37 (68,5)
Verschlechterung	2 (3,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	81,7 (17,77)
Median (min; max)	87,5 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	4,4 (20,43)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	12 (28,6)
Stabiler Status	23 (54,8)
Verschlechterung	7 (16,7)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	82,7 (18,55)
Median (min; max)	87,5 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	3,2 (20,42)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	6 (23,1)
Stabiler Status	14 (53,8)
Verschlechterung	6 (23,1)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	87,8 (17,22)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	16,0 (22,17)
Median (min; max)	8,3 (-8,3; 58,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (19,25)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	81,3 (17,09)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	70,8-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	4,9 (17,57)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	2 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-173 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	79,0 (27,04)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	84,4 (21,63)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	6,2 (24,92)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	35 (32,7)
Stabiler Status	56 (52,3)
Verschlechterung	16 (15,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	80,4 (25,72)
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)	103
Mittelwert (STD)	1,6 (26,35)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	30 (29,1)
Stabiler Status	47 (45,6)
Verschlechterung	26 (25,2)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	85,4 (21,53)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	4,5 (22,09)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	30 (31,3)
Stabiler Status	48 (50,0)
Verschlechterung	18 (18,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	82,1 (27,13)
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)	94
Mittelwert (STD)	2,7 (22,44)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	29 (30,9)
Stabiler Status	49 (52,1)
Verschlechterung	16 (17,0)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	84,4 (21,72)
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)	95
Mittelwert (STD)	4,2 (21,74)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	31 (32,6)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	48 (50,5)
Verschlechterung	16 (16,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	84,8 (22,85)
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)	90
Mittelwert (STD)	3,1 (27,01)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	28 (31,1)
Stabiler Status	45 (50,0)
Verschlechterung	17 (18,9)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	88,6 (18,50)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	4,9 (21,99)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	22 (26,8)
Stabiler Status	47 (57,3)
Verschlechterung	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	83,3 (24,69)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	0,7 (26,12)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (24,7)
Stabiler Status	37 (50,7)
Verschlechterung	18 (24,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	84,1 (22,50)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	2,1 (23,48)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	17 (26,6)
Stabiler Status	32 (50,0)
Verschlechterung	15 (23,4)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	81,8 (26,36)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-0,3 (22,08)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	14 (25,9)
Stabiler Status	30 (55,6)
Verschlechterung	10 (18,5)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	79,0 (25,78)
Median (min; max)	91,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-3,2 (28,33)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	9 (21,4)
Stabiler Status	19 (45,2)
Verschlechterung	14 (33,3)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	83,3 (18,26)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-2,6 (18,07)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	4 (15,4)
Stabiler Status	16 (61,5)
Verschlechterung	6 (23,1)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	79,5 (22,72)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	2,6 (23,42)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (19,25)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (41,94)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	-33,3-50,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	56,9 (35,86)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	-19,4 (36,12)
Median (min; max)	-8,3 (-100,0; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-8,3
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	3 (25,0)
Verschlechterung	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-174 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	86,8 (18,93)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	83,8 (19,75)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	-2,6 (19,45)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (16,8)
Stabiler Status	61 (57,0)
Verschlechterung	28 (26,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	85,1 (20,47)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	-1,5 (17,79)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (19,4)
Stabiler Status	62 (60,2)
Verschlechterung	21 (20,4)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	85,2 (19,63)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	-2,8 (16,70)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (13,5)
Stabiler Status	58 (60,4)
Verschlechterung	25 (26,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	85,1 (21,65)
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)	94
Mittelwert (STD)	-1,2 (20,04)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	18 (19,1)
Stabiler Status	55 (58,5)
Verschlechterung	21 (22,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	84,2 (22,85)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	-2,6 (18,08)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	13 (13,7)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	61 (64,2)
Verschlechterung	21 (22,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	86,1 (19,55)
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)	90
Mittelwert (STD)	-1,3 (18,40)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	16 (17,8)
Stabiler Status	55 (61,1)
Verschlechterung	19 (21,1)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	86,2 (17,53)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	-2,6 (14,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	11 (13,4)
Stabiler Status	48 (58,5)
Verschlechterung	23 (28,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	86,5 (17,27)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	-2,3 (15,04)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	9 (12,3)
Stabiler Status	44 (60,3)
Verschlechterung	20 (27,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	84,6 (18,62)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	-4,4 (16,33)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	11 (17,2)
Stabiler Status	33 (51,6)
Verschlechterung	20 (31,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	86,1 (19,89)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	-2,5 (17,85)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	10 (18,5)
Stabiler Status	30 (55,6)
Verschlechterung	14 (25,9)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	86,5 (17,36)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-1,6 (16,38)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	8 (19,0)
Stabiler Status	22 (52,4)
Verschlechterung	12 (28,6)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	82,7 (20,27)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	-4,5 (20,31)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (19,2)
Stabiler Status	13 (50,0)
Verschlechterung	8 (30,8)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	80,8 (21,35)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	-2,6 (19,06)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	4 (30,8)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	83,3 (16,67)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	-16,7 (16,67)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	76,4 (25,08)
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)	12
Mittelwert (STD)	-11,1 (21,71)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	5 (41,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-175 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline[a]	
Anzahl der Patienten[b] (n)	115
Mittelwert (STD)	79,1 (24,17)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	85,5 (21,49)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	107
Mittelwert (STD)	7,0 (24,45)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	36 (33,6)
Stabiler Status	59 (55,1)
Verschlechterung	12 (11,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	103
Mittelwert (STD)	86,1 (22,88)
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)	103
Mittelwert (STD)	6,6 (23,61)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	37 (35,9)
Stabiler Status	51 (49,5)
Verschlechterung	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	88,5 (18,94)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	96
Mittelwert (STD)	7,8 (20,65)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	36 (37,5)
Stabiler Status	49 (51,0)
Verschlechterung	11 (11,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	94
Mittelwert (STD)	84,2 (24,12)
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)	94
Mittelwert (STD)	3,7 (26,00)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	34 (36,2)
Stabiler Status	42 (44,7)
Verschlechterung	18 (19,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	95
Mittelwert (STD)	85,6 (21,96)
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)	95
Mittelwert (STD)	5,3 (24,46)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	28 (29,5)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Stabiler Status	52 (54,7)
Verschlechterung	15 (15,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	87,2 (20,61)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	90
Mittelwert (STD)	6,7 (25,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	32 (35,6)
Stabiler Status	43 (47,8)
Verschlechterung	15 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	87,8 (19,43)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	82
Mittelwert (STD)	4,3 (22,50)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	25 (30,5)
Stabiler Status	40 (48,8)
Verschlechterung	17 (20,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	85,8 (20,54)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	73
Mittelwert (STD)	2,5 (19,97)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 83,3)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (27,4)
Stabiler Status	40 (54,8)
Verschlechterung	13 (17,8)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	84,9 (23,52)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	64
Mittelwert (STD)	1,0 (22,79)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	20 (31,3)
Stabiler Status	32 (50,0)
Verschlechterung	12 (18,8)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	84,9 (20,55)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	54
Mittelwert (STD)	1,9 (22,12)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	16 (29,6)
Stabiler Status	26 (48,1)
Verschlechterung	12 (22,2)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	81,3 (22,75)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Anzahl der Patienten[b] (n)	42
Mittelwert (STD)	-2,8 (24,39)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	10 (23,8)
Stabiler Status	20 (47,6)
Verschlechterung	12 (28,6)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	89,7 (18,90)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	26
Mittelwert (STD)	5,1 (25,72)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	8 (30,8)
Stabiler Status	14 (53,8)
Verschlechterung	4 (15,4)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	85,9 (16,45)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	13
Mittelwert (STD)	6,4 (23,11)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	5 (38,5)
Stabiler Status	6 (46,2)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (9,62)

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Median (min; max)	83,3 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten[b] (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status[c], n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	72,2 (32,05)
Median (min; max)	75,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten[b] (n)	12
Mittelwert (STD)	-5,6 (32,05)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status[c], n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	2 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-J2: 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 4-176 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	68 (59,1)
Zensierte Patienten, n (%)	47 (40,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	5,59 [3,71; 14,36]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (51,3)
Zensierte Patienten, n (%)	56 (48,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	21,42 [7,39; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); 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 in den jeweiligen Symptomscores.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-177 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (26,1)
Zensierte Patienten, n (%)	85 (73,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	51 (44,3)
Zensierte Patienten, n (%)	64 (55,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	24,87 [19,35; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); 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 in den jeweiligen Symptomscores.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-178 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	64 (55,7)
Zensierte Patienten, n (%)	51 (44,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	9,13 [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (41,7)
Zensierte Patienten, n (%)	67 (58,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [16,79; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); 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 in den jeweiligen Symptomscores.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-179 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	48 (41,7)
Zensierte Patienten, n (%)	67 (58,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [9,03; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (51,3)
Zensierte Patienten, n (%)	56 (48,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	13,67 [5,55; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); 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 in den jeweiligen Symptomscores.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-180 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	37 (32,2)
Zensierte Patienten, n (%)	78 (67,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	72 (62,6)
Zensierte Patienten, n (%)	43 (37,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	7,36 [5,49; 14,29]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); 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 in den jeweiligen Symptomscores.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-181 (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 – MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	54 (47,0)
Zensierte Patienten, n (%)	61 (53,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI][a,b]	NE [5,55; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	53 (46,1)
Zensierte Patienten, n (%)	62 (53,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI][a,b]	24,71 [11,01; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); 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 in den jeweiligen Symptomscores.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-J3: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Abbildung 4-76 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-77 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-78 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-79 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-80 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-81 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-82 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-83 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-84 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-85 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-86 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-87 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-J4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Abbildung 4-88 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-89 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-90 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-91 (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 – MTC A

Abbildung 4-92 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-93 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-94 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-95 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-96 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-97 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-98 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Abbildung 4-99 (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 – MTC A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30.

Anhang 4-J5: 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 4-182 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Globaler Gesundheitsstatus (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	36 (34,0)	51 (48,1)	19 (17,9)
Zyklus 5 Tag 1	36 (35,0)	48 (46,6)	19 (18,4)
Zyklus 7 Tag 1	40 (41,7)	40 (41,7)	16 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	29 (30,9)	50 (53,2)	15 (16,0)
Zyklus 11 Tag 1	35 (37,2)	42 (44,7)	17 (18,1)
Zyklus 13 Tag 1	35 (38,9)	37 (41,1)	18 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	30 (36,6)	35 (42,7)	17 (20,7)
Zyklus 19 Tag 1	24 (32,9)	30 (41,1)	19 (26,0)
Zyklus 22 Tag 1	22 (34,4)	29 (45,3)	13 (20,3)
Zyklus 25 Tag 1	14 (25,9)	29 (53,7)	11 (20,4)
Zyklus 28 Tag 1	13 (31,0)	16 (38,1)	13 (31,0)
Zyklus 31 Tag 1	4 (15,4)	14 (53,8)	8 (30,8)
Zyklus 34 Tag 1	4 (30,8)	6 (46,2)	3 (23,1)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (16,7)	4 (33,3)	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-183 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Physische Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	20 (18,7)	70 (65,4)	17 (15,9)
Zyklus 5 Tag 1	21 (20,4)	61 (59,2)	21 (20,4)
Zyklus 7 Tag 1	17 (17,7)	68 (70,8)	11 (11,5)
Zyklus 9 Tag 1	13 (13,8)	70 (74,5)	11 (11,7)
Zyklus 11 Tag 1	15 (15,8)	66 (69,5)	14 (14,7)
Zyklus 13 Tag 1	18 (20,2)	53 (59,6)	18 (20,2)
Zyklus 16 Tag 1	13 (15,9)	58 (70,7)	11 (13,4)
Zyklus 19 Tag 1	11 (15,1)	49 (67,1)	13 (17,8)
Zyklus 22 Tag 1	8 (12,5)	42 (65,6)	14 (21,9)
Zyklus 25 Tag 1	6 (11,1)	31 (57,4)	17 (31,5)
Zyklus 28 Tag 1	5 (11,9)	27 (64,3)	10 (23,8)
Zyklus 31 Tag 1	3 (11,5)	18 (69,2)	5 (19,2)
Zyklus 34 Tag 1	2 (15,4)	8 (61,5)	3 (23,1)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (8,3)	5 (41,7)	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-184 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Emotionale Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	31 (29,0)	64 (59,8)	12 (11,2)
Zyklus 5 Tag 1	38 (36,9)	50 (48,5)	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	26 (27,1)	60 (62,5)	10 (10,4)
Zyklus 9 Tag 1	30 (31,9)	54 (57,4)	10 (10,6)
Zyklus 11 Tag 1	26 (27,4)	63 (66,3)	6 (6,3)
Zyklus 13 Tag 1	29 (32,2)	47 (52,2)	14 (15,6)
Zyklus 16 Tag 1	28 (34,1)	47 (57,3)	7 (8,5)
Zyklus 19 Tag 1	23 (31,5)	44 (60,3)	6 (8,2)
Zyklus 22 Tag 1	21 (32,8)	34 (53,1)	9 (14,1)
Zyklus 25 Tag 1	15 (27,8)	37 (68,5)	2 (3,7)
Zyklus 28 Tag 1	12 (28,6)	23 (54,8)	7 (16,7)
Zyklus 31 Tag 1	6 (23,1)	14 (53,8)	6 (23,1)
Zyklus 34 Tag 1	5 (38,5)	8 (61,5)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-185 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Rollenfunktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	35 (32,7)	56 (52,3)	16 (15,0)
Zyklus 5 Tag 1	30 (29,1)	47 (45,6)	26 (25,2)
Zyklus 7 Tag 1	30 (31,3)	48 (50,0)	18 (18,8)
Zyklus 9 Tag 1	29 (30,9)	49 (52,1)	16 (17,0)
Zyklus 11 Tag 1	31 (32,6)	48 (50,5)	16 (16,8)
Zyklus 13 Tag 1	28 (31,1)	45 (50,0)	17 (18,9)
Zyklus 16 Tag 1	22 (26,8)	47 (57,3)	13 (15,9)
Zyklus 19 Tag 1	18 (24,7)	37 (50,7)	18 (24,7)
Zyklus 22 Tag 1	17 (26,6)	32 (50,0)	15 (23,4)
Zyklus 25 Tag 1	14 (25,9)	30 (55,6)	10 (18,5)
Zyklus 28 Tag 1	9 (21,4)	19 (45,2)	14 (33,3)
Zyklus 31 Tag 1	4 (15,4)	16 (61,5)	6 (23,1)
Zyklus 34 Tag 1	4 (30,8)	6 (46,2)	3 (23,1)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (25,0)	3 (25,0)	6 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-186 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Kognitive Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	18 (16,8)	61 (57,0)	28 (26,2)
Zyklus 5 Tag 1	20 (19,4)	62 (60,2)	21 (20,4)
Zyklus 7 Tag 1	13 (13,5)	58 (60,4)	25 (26,0)
Zyklus 9 Tag 1	18 (19,1)	55 (58,5)	21 (22,3)
Zyklus 11 Tag 1	13 (13,7)	61 (64,2)	21 (22,1)
Zyklus 13 Tag 1	16 (17,8)	55 (61,1)	19 (21,1)
Zyklus 16 Tag 1	11 (13,4)	48 (58,5)	23 (28,0)
Zyklus 19 Tag 1	9 (12,3)	44 (60,3)	20 (27,4)
Zyklus 22 Tag 1	11 (17,2)	33 (51,6)	20 (31,3)
Zyklus 25 Tag 1	10 (18,5)	30 (55,6)	14 (25,9)
Zyklus 28 Tag 1	8 (19,0)	22 (52,4)	12 (28,6)
Zyklus 31 Tag 1	5 (19,2)	13 (50,0)	8 (30,8)
Zyklus 34 Tag 1	3 (23,1)	6 (46,2)	4 (30,8)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (8,3)	6 (50,0)	5 (41,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-187 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Soziale Funktion (Kriterium: 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLC-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – MTC A

Auswertbare Behandlungszyklen[a]	**Selpercatinib (N = 142)**		
Anteil der Patienten mit	**Verbesserung n(%)[b]**	**Stabilem Status n(%)[b]**	**Verschlechterung n(%)[b]**
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	36 (33,6)	59 (55,1)	12 (11,2)
Zyklus 5 Tag 1	37 (35,9)	51 (49,5)	15 (14,6)
Zyklus 7 Tag 1	36 (37,5)	49 (51,0)	11 (11,5)
Zyklus 9 Tag 1	34 (36,2)	42 (44,7)	18 (19,1)
Zyklus 11 Tag 1	28 (29,5)	52 (54,7)	15 (15,8)
Zyklus 13 Tag 1	32 (35,6)	43 (47,8)	15 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	25 (30,5)	40 (48,8)	17 (20,7)
Zyklus 19 Tag 1	20 (27,4)	40 (54,8)	13 (17,8)
Zyklus 22 Tag 1	20 (31,3)	32 (50,0)	12 (18,8)
Zyklus 25 Tag 1	16 (29,6)	26 (48,1)	12 (22,2)
Zyklus 28 Tag 1	10 (23,8)	20 (47,6)	12 (28,6)
Zyklus 31 Tag 1	8 (30,8)	14 (53,8)	4 (15,4)
Zyklus 34 Tag 1	5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (16,7)	8 (66,7)	2 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); 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).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-J6: Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-188 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	67,5 (23,36)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	106
LS Mean	3,70
[95%-KI]	[0,25, 7,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	3,01
[95%-KI]	[-0,49, 6,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	5,97
[95%-KI]	[2,35, 9,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	5,23
[95%-KI]	[1,56, 8,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	5,77
[95%-KI]	[2,11, 9,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	6,59
[95%-KI]	[2,85, 10,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	7,14
[95%-KI]	[3,21, 11,06]

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	5,12
[95%-KI]	[0,96, 9,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	4,63
[95%-KI]	[0,20, 9,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	3,39
[95%-KI]	[-1,44, 8,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	0,64
[95%-KI]	[-4,84, 6,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-2,30
[95%-KI]	[-9,27, 4,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	2,55
[95%-KI]	[-7,29, 12,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-13,76
[95%-KI]	[-34,26, 6,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-13,21
[95%-KI]	[-23,47, -2,96]

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Tabelle 4-189 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	84,2 (19,07)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	0,44
[95%-KI]	[-2,41, 3,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	0,35
[95%-KI]	[-2,56, 3,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	1,16
[95%-KI]	[-1,85, 4,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	0,68
[95%-KI]	[-2,37, 3,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	1,33
[95%-KI]	[-1,70, 4,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	89
LS Mean	1,10
[95%-KI]	[-2,03, 4,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	1,26
[95%-KI]	[-2,00, 4,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	-0,53

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[-3,98, 2,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-0,12
[95%-KI]	[-3,82, 3,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-2,12
[95%-KI]	[-6,14, 1,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-0,30
[95%-KI]	[-4,86, 4,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-0,04
[95%-KI]	[-5,83, 5,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-0,24
[95%-KI]	[-8,43, 7,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-3,17
[95%-KI]	[-20,22, 13,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-13,86
[95%-KI]	[-22,39, -5,33]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-190 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	77,1 (20,35)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	4,56
[95%-KI]	[1,67, 7,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	6,16
[95%-KI]	[3,22, 9,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	6,45
[95%-KI]	[3,40, 9,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	5,32
[95%-KI]	[2,24, 8,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	6,26
[95%-KI]	[3,19, 9,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	5,33
[95%-KI]	[2,17, 8,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	8,31
[95%-KI]	[5,01, 11,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	7,87

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[4,37, 11,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	5,57
[95%-KI]	[1,83, 9,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	6,13
[95%-KI]	[2,06, 10,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	4,35
[95%-KI]	[-0,26, 8,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	4,24
[95%-KI]	[-1,62, 10,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	13,24
[95%-KI]	[4,94, 21,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	5,70
[95%-KI]	[-11,57, 22,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	4,36
[95%-KI]	[-4,27, 12,99]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-191 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	79,0 (27,04)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	4,83
[95%-KI]	[0,97, 8,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	0,54
[95%-KI]	[-3,39, 4,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	4,55
[95%-KI]	[0,48, 8,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	1,92
[95%-KI]	[-2,20, 6,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	3,86
[95%-KI]	[-0,23, 7,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	3,59
[95%-KI]	[-0,61, 7,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	6,42
[95%-KI]	[2,01, 10,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	1,65

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[-3,02, 6,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	2,72
[95%-KI]	[-2,27, 7,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	0,36
[95%-KI]	[-5,06, 5,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-2,48
[95%-KI]	[-8,63, 3,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	0,12
[95%-KI]	[-7,70, 7,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	0,49
[95%-KI]	[-10,57, 11,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	6,88
[95%-KI]	[-16,14, 29,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-21,80
[95%-KI]	[-33,32, -10,29]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-192 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	86,8 (18,93)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	-3,06
[95%-KI]	[-6,14, 0,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	-1,82
[95%-KI]	[-4,96, 1,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	-2,59
[95%-KI]	[-5,84, 0,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	-1,69
[95%-KI]	[-4,98, 1,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	-2,89
[95%-KI]	[-6,16, 0,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	-1,34
[95%-KI]	[-4,70, 2,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	-2,15
[95%-KI]	[-5,67, 1,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	-1,79

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[-5,53, 1,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	-3,84
[95%-KI]	[-7,83, 0,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	-2,07
[95%-KI]	[-6,41, 2,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-1,37
[95%-KI]	[-6,29, 3,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	-4,62
[95%-KI]	[-10,87, 1,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	-4,16
[95%-KI]	[-13,01, 4,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	-11,91
[95%-KI]	[-30,34, 6,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-11,12
[95%-KI]	[-20,33, -1,91]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Tabelle 4-193 (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 – MTC A

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline[a]	
n[b]	115
Mittelwert (STD)	79,1 (24,17)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n[b]	107
LS Mean	5,37
[95%-KI]	[1,65, 9,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n[b]	103
LS Mean	5,55
[95%-KI]	[1,76, 9,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n[b]	96
LS Mean	7,49
[95%-KI]	[3,57, 11,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n[b]	94
LS Mean	3,26
[95%-KI]	[-0,70, 7,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n[b]	95
LS Mean	4,72
[95%-KI]	[0,77, 8,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n[b]	90
LS Mean	6,24
[95%-KI]	[2,19, 10,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n[b]	82
LS Mean	5,61
[95%-KI]	[1,37, 9,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n[b]	73
LS Mean	3,74

Endpunkt **Visite** **Merkmal**	**Selpercatinib** **(N' = 115) (N = 142)**
[95%-KI]	[-0,76, 8,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n[b]	64
LS Mean	2,58
[95%-KI]	[-2,23, 7,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n[b]	54
LS Mean	2,89
[95%-KI]	[-2,34, 8,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n[b]	42
LS Mean	-1,08
[95%-KI]	[-7,01, 4,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n[b]	26
LS Mean	7,11
[95%-KI]	[-0,43, 14,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n[b]	13
LS Mean	5,35
[95%-KI]	[-5,31, 16,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n[b]	3
LS Mean	4,52
[95%-KI]	[-17,67, 26,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n[b]	12
LS Mean	-7,63
[95%-KI]	[-18,73, 3,47]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).
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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-194 (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 - MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	25,30
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set). 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. MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Tabelle 4-195 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) - Safety Analysis Set - MTC A

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥ 10% nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	134 (94,4)
PT Mundtrockenheit	79 (55,6)
PT Diarrhö	62 (43,7)
PT Verstopfung	61 (43,0)
PT Übelkeit	48 (33,8)
PT Abdominalschmerz	39 (27,5)
PT Erbrechen	32 (22,5)
PT Bauch aufgetrieben	30 (21,1)
PT Aszites	18 (12,7)
PT Dyspepsie	18 (12,7)
PT Gastro-ösophageale Refluxerkrankung	15 (10,6)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	112 (78,9)
PT Hypokalzämie	42 (29,6)
PT Appetit vermindert	24 (16,9)
PT Hypomagnesiämie	20 (14,1)
PT Hyperkalämie	19 (13,4)
PT Hyponatriämie	18 (12,7)
PT Hyperphosphatämie	16 (11,3)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110 (77,5)

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
PT Fatigue	65 (45,8)
PT Ödem peripher	46 (32,4)
SOC Untersuchungen	109 (76,8)
PT Aspartataminotransferase erhöht	58 (40,8)
PT Alaninaminotransferase erhöht	53 (37,3)
PT Kreatinin im Blut erhoeht	53 (37,3)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	30 (21,1)
PT Bilirubin im Blut erhöht	24 (16,9)
PT Gewicht erhöht	22 (15,5)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	21 (14,8)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	96 (67,6)
PT Kopfschmerzen	54 (38,0)
PT Schwindelgefühl	25 (17,6)
PT Paraesthesie	22 (15,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (65,5)
PT Infektion der oberen Atemwege	26 (18,3)
PT Harnwegsinfektion	18 (12,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	93 (65,5)
PT Ausschlag	33 (23,2)
PT Trockene Haut	27 (19,0)
PT Alopezie	19 (13,4)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (64,8)
PT Arthralgie	42 (29,6)
PT Rückenschmerzen	30 (21,1)
PT Schmerz in einer Extremität	23 (16,2)
PT Myalgie	16 (11,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83 (58,5)
PT Husten	33 (23,2)
PT Dyspnoe	22 (15,5)
PT Dysphonie	17 (12,0)
SOC Gefäßerkrankungen	74 (52,1)
PT Hypertonie	66 (46,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51 (35,9)
PT Lymphopenie	26 (18,3)
PT Leukopenie	17 (12,0)
PT Neutropenie	15 (10,6)
PT Thrombozytopenie	15 (10,6)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	49 (34,5)
PT Schlaflosigkeit	21 (14,8)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	47 (33,1)

Endpunkt	**Selpercatinib (N = 142)**
SOC Augenerkrankungen	42 (29,6)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	41 (28,9)
PT Erektile Dysfunktion	24 (16,9)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35 (24,6)
SOC Herzerkrankungen	31 (21,8)
SOC Endokrine Erkrankungen	25 (17,6)
PT Hypothyreose	21 (14,8)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (14,8)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	15 (10,6)

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; 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.
MTC Population A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Anhang 4-L: Ergebnisse für die ungewichteten und matching-adjustierten indirekten Vergleiche

Hinweis: Der Anhang 4-L wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Anhang 4-M: Auswertungen zu Teilpopulation MTC B zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021

Hinweis: Der Anhang 4-M wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.