

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

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion
(Erstlinientherapie)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	41
4.2.1 Fragestellung.....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	49
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	107
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben (Studie LIBRETTO-431).....	110

4.3.1.3.1.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben (Studie LIBRETTO-431).....	115
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Tumoransprechen (Studie LIBRETTO-431).....	121
4.3.1.3.1.5	Morbidität: ZNS-Metastasen (Studie LIBRETTO-431).....	126
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik (Studie LIBRETTO-431)	138
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Studie LIBRETTO-431).....	167
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie LIBRETTO-431) ..	173
4.3.1.3.1.9	Sicherheit (Studie LIBRETTO-431)	183
4.3.1.3.1.9.1	Unerwünschte Ereignisse	197
4.3.1.3.1.9.2	FACT-GP5	204
4.3.1.3.1.9.3	PRO-CTCAE.....	206
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	232
4.3.1.3.2.1	ZNS-Progression – Subgruppenanalysen	245
4.3.1.3.2.2	Patientenberichtete Symptomatik – Subgruppenanalysen.....	246
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	258
4.3.1.3.2.4	Sicherheit	261
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	282
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	282
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	282
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	282
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	282
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	283
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	283
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	286
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	286
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	286
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	287
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	288
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	288
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	289
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	289
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	290
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	290
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	290
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	291
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	291
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	292
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	293
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	293

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	294
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	308
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	308
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	308
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	308
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	308
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	309
4.6	Referenzliste.....	310
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		317
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		321
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		324
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		325
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		330
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		351
Anhang 4-G : Weitere Auswertungen		372

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenem RET-Fusionspositiven NSCLC	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	24
Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab.....	27
Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenem RET-Fusionspositiven NSCLC	42
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	44
Tabelle 4-6: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-431.....	57
Tabelle 4-7: Präspezifizierte und für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen.....	74
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	88
Tabelle 4-16: Begleitmedikation (>5%) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF.....	92
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	97
Tabelle 4-18: Crossover Rate – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	99
Tabelle 4-19: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF.....	99
Tabelle 4-20: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	100

Tabelle 4-21: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab	101
Tabelle 4-22: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab	101
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	111
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	112
Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	116
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	118
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	121
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (bestätigt, BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	123
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	124
Tabelle 4-35: Operationalisierung von ZNS-Metastasen.....	126
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ZNS-Metastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab.....	129
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline.....	130
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline.....	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für intrakranielle Gesamtansprechrates (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab	132

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer des intrakraniellen Ansprechens (bestätigt, BICR- Beurteilung per RANO-BM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline	133
Tabelle 4-42: Operationalisierung von patientenberichtete Symptomatik.....	138
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	140
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (NSCLC-SAQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	142
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) – Studie LIBRETTO-431, mITT- Pembrolizumab.....	148
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Skalen des NSCLC-SAQ, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ($\geq 15\%$) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	149
Tabelle 4-48: Operationalisierung von EQ-5D VAS	167
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	168
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	171
Tabelle 4-52: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität	174
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) – Studie LIBRETTO-431, mITT- Pembrolizumab.....	175
Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	183
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (FACT-GP5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	186
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PRO-CTCAE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	191
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab	197
Tabelle 4-60: Ergebnisse für FACT-GP5, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 1 Punkt) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	204
Tabelle 4-61: Ergebnisse für PRO-CTCAE, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 1 Punkt) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	206

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	234
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431	237
Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab	245
Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	246
Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	248
Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	248
Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	249
Tabelle 4-69: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	251
Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥ 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	251
Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	253
Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	254
Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit ($\geq 0,6$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	255
Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	257
Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	258

Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	260
Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab	261
Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥ 15 % der Spanne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	262
Tabelle 4-79: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	264
Tabelle 4-80: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	266
Tabelle 4-81: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	267
Tabelle 4-82: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	268
Tabelle 4-83: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	270
Tabelle 4-84: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	271
Tabelle 4-85: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	273
Tabelle 4-86: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	274
Tabelle 4-87: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	276
Tabelle 4-88: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	277

Tabelle 4-89: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	278
Tabelle 4-90: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	279
Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	281
Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	282
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	283
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	284
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	284
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	285
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	285
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	287
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	288
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	288
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	289
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	291
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	291
Tabelle 4-104: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab.....	295
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	308
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-431	331
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-431	352

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	114
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	119
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	125
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab	134
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline.....	135
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline	136
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Dauer des intrakraniellen Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline.....	137
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	152
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	153
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	154
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	155
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	156
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	157

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	158
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	159
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	160
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥ 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	161
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Husten (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	162
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	163
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	164
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit ($\geq 0,6$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	165
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	166
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für Gesundheitszustand EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	172
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	177
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	178
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	179
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	180

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	181
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	182
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab	198
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab	199
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab.....	200
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab	201
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥ 15 % der Spanne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	205
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	210
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab ...	211
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	212
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	213
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	214
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	215
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	216

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	217
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Diarrhö – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	218
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	219
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	220
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	221
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	222
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	223
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	224
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Juckreiz – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	225
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	226
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	227
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	228
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab.....	229

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	230
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab	231
Abbildung 58: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie LIBRETTO-431 basierend auf dem Datenschnitt vom 01. Mai 2023	350

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5HT3-Antagonisten	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonisten
A	Ausschlusskriterium
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Activated Partial Thromboplastin Time)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
BRAF	Proto-Onkogen B-Raf
CAP	College of American Pathologists
CCDC6	Coiled-coil domain-containing protein 6
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CRP	Clinical Research Physician
CRS	Clinical Research Scientist
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5
FDA	Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (Food and Drug Administration)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	Hazard Ratio
ICF	Einwilligungsformular (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISO/IEC	International Organization for Standardization/Independent Ethics Committee
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
IWRS	Interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System)

Abkürzung	Bedeutung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
Min	Minimum
mITT-Pembrolizumab	Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population
mL	Milliliter
mSAF	Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben (Median Progression-Free Survival)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
mZNS-Pembrolizumab	Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population
N	Anzahl der Patienten in der Analyse/Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis/Anzahl der Patienten
NB	Nicht bewertet
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NGS	Next Generation Sequencing
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosinkinase

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PP	Per-Protocol
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
PRO-SAP	Statistischer Analyseplan der Patient Reported Outcomes
PSUR	Regelmäßiges Sicherheitsupdate (Periodic Safety Update Report)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PT	Prothrombin Time
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time)
Q3W	Alle drei Wochen
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QT (-Intervall)	Elektrokardiogramm-Parameter
QTc	Korrigiertes QT-Intervall (Corrected QT Interval)
QTcF	Frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Formula)
RANO-BM	Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
ROS	V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RR	Relatives Risiko
SAG	Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)

Abkürzung	Bedeutung
SAQ	Symptom Assessment Questionnaire
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SG	Subgruppe(n)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Für die erneute Nutzenbewertung von Selpercatinib aufgrund einer Befristung des Beschlusses vom 14. Dezember 2022 ist ausschließlich die Erstlinienbehandlung bewertungsrelevant. Grundlage für die Wahl der ZVT sind neben dem im September 2024 durchgeführten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-156) eine im September 2025 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mitgeteilte Änderung der ZVT im Anwendungsgebiet (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) sowie ein Abgleich mit den aktuellen Therapieoptionen und -empfehlungen im Anwendungsgebiet anhand der gültigen Fassung der deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Stand April 2025).

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie oder Atezolizumab als Monotherapie oder Cemiplimab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
	<p>Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)</p> <p>oder</p> <p>Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)</p> <p>oder</p> <p>Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)</p>
<p>Teilpopulation b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen: Erstlinientherapie</p>	<p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, - Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, und - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
<p>Abkürzungen: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection</p>	

Der G-BA weist darauf hin, dass bei Vorliegen geeigneter Studien, die für beide Teilpopulationen den gleichen Komparator aufweisen, eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll.

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.

Die direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) LIBRETTO-431 stellt die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC dar.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Syntax und Suchalgorithmen inklusive der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 14. Oktober 2025 durchgeführt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS). Die Suchstrategie richtet sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Die Suche erfolgte am 14. Oktober 2025 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche im Suchportal Clinical Data der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 14. Oktober 2025 statt. Die zugehörige Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben nicht dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studienergebnisdatenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (Erstlinientherapie)	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Teilpopulation a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie: Pembrolizumab als Monotherapie oder Atezolizumab als Monotherapie oder Cemiplimab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder	A3 Abweichende Vergleichstherapie

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	<p>Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)</p> <p>oder</p> <p>Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)</p> <p>Teilpopulation b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen: Erstlinientherapie</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, - Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, und - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte Studien	A5 Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection			

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studie LIBRETTO-431 wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem Studienprotokoll, dem Statistischen Analyseplan (SAP), dem Statistischen Analyseplan der Patient Reported Outcomes (PRO-SAP) und dem Studienbericht (CSR) miteinander verglichen.

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wird, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA 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. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC (Erstlinientherapie) erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie LIBRETTO-431 zum Datenschnitt vom 01. Mai 2023.

Die nachfolgende Tabelle 4-3 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-3: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,16 [0,56; 2,42], 0,684	Kein Zusatznutzen ableitbar
Morbidität		
Progressionfreies Überleben	HR: 0,54 [0,35; 0,83], 0,005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen (ergänzend ^a) Gesamtansprechrates Dauer des Ansprechens	RR: 1,24 [1,05; 1,47], 0,008 HR: 0,44 [0,26; 0,76], 0,002	_a
Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR- Beurteilung) mZNS-Pembrolizumab mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline mZNS-Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline Intrakranielle Gesamtansprechrates Dauer des intrakraniellen Ansprechens mZNS- Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline	HR: 0,29 [0,11; 0,77], 0,009 HR: 0,20 [0,05; 0,87], 0,018 HR: 0,40 [0,10; 1,57], 0,178 RR: 0,81 [0,38; 1,72], 0,586 HR: 0,30 [0,02; 4,60], 0,379	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Patientenberichtete Symptomatik</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	HR: 0,62 [0,39; 1,00], 0,049	
Diarrhö	HR: 2,15 [1,36; 3,41], <0,001	
Dyspnoe	HR: 0,93 [0,57; 1,51], 0,751	
Fatigue	HR: 0,93 [0,62; 1,38], 0,665	
Verstopfung	HR: 0,74 [0,48; 1,13], 0,158	
Schlaflosigkeit	HR: 1,20 [0,74; 1,95], 0,456	
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,30 [0,19; 0,48], <0,001	
Schmerz	HR: 0,68 [0,45; 1,04], 0,071	
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,59 [0,36; 0,98], 0,038	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15%) im NSCLC-SAQ		
Gesamtwertung	HR: 0,36 [0,22; 0,58], <0,001	
Husten	HR: 0,78 [0,47; 1,27], 0,323	
Schmerz	HR: 0,66 [0,43; 1,03], 0,067	
Dyspnoe	HR: 0,50 [0,33; 0,77], 0,001	
Müdigkeit	HR: 0,38 [0,25; 0,60], <0,001	
Verminderter Appetit	HR: 0,34 [0,22; 0,51], <0,001	
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15 Punkte) des EQ-5D VAS	HR: 1,24 [0,71; 2,16], 0,454	Kein Zusatznutzen ableitbar

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 1,23 [0,81; 1,89], 0,338	
Kognitive Funktion	HR: 1,31 [0,87; 1,96], 0,194	
Emotionale Funktion	HR: 1,03 [0,64; 1,67], 0,896	
Körperliche Funktion	HR: 0,82 [0,52; 1,28], 0,379	
Rollenfunktion	HR: 0,66 [0,44; 0,99], 0,043	
Soziale Funktion	HR: 0,79 [0,53; 1,18], 0,245	
Sicherheit		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis		Kein Zusatznutzen ableitbar
UE, jeglicher Schweregrad	HR: 0,85 [0,62; 1,15], 0,305	
SUE	HR: 1,08 [0,63; 1,85], 0,776	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,19 [0,82; 1,72], 0,368	
Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR: 2,84 [0,62; 13,02], 0,160	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) nach SOC und PT ^b		Kein Zusatznutzen ableitbar
Untersuchungen	HR: 1,35 [0,96; 1,90], 0,082	
Aspartat-Aminotransferase erhöht	HR: 1,85 [1,20; 2,84], 0,004	
Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 1,70 [1,10; 2,64], 0,016	
Bilirubin im Blut erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 40,9% vs. 0%	
Elektrokardiogramm QT verlängert	HR: 14,18 [1,91; 105,43], <0,001	
Bilirubin konjugiert erhöht	HR: 10,98 [1,46; 82,55], 0,003	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,78 [0,56; 1,10], 0,178	
Diarrhö	HR: 1,99 [1,18; 3,34], 0,008	
Mundtrockenheit	HR: 8,54 [3,07; 23,74], <0,001	
Obstipation	HR: 0,42 [0,24; 0,72], 0,001	
Übelkeit	HR: 0,24 [0,13; 0,44], <0,001	
Erbrechen	HR: 0,43 [0,22; 0,86], 0,014	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,67 [0,46; 0,96], 0,030	
Asthenie	HR: 0,40 [0,21; 0,76], 0,004	

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Fieber	HR: 0,44 [0,22; 0,88], 0,017	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: 0,92 [0,60; 1,40], 0,709	
Appetit vermindert	HR: 0,52 [0,28; 0,96], 0,035	
Hypokalzämie	Rel. Häufigkeit (%): ^c 8,7% vs. 0%	
Hyperglykämie	HR: 0,24 [0,07; 0,78], 0,010	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 0,83 [0,55; 1,25], 0,376	
Pruritus	HR: 0,40 [0,19; 0,84], 0,013	
Gefäßerkrankungen	HR: 4,70 [2,40; 9,20], <0,001	
Hypertonie	HR: 8,95 [3,58; 22,40], <0,001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,66 [0,42; 1,06], 0,082	
Dyspnoe	HR: 0,25 [0,08; 0,85], 0,016	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,30 [0,19; 0,48], <0,001	
Anämie	HR: 0,14 [0,08; 0,26], <0,001	
Neutropenie	HR: 0,17 [0,05; 0,51], <0,001	
Augenerkrankungen	HR: 0,63 [0,32; 1,23], 0,173	
Tränensekretion verstärkt	HR: 0,12 [0,03; 0,57], 0,001	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	HR: 7,19 [0,94; 54,98] 0,026	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach SOC und PT ^b		
Untersuchungen	HR: 0,14 [0,02; 1,30], 0,045	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT ^b		
Untersuchungen	HR: 1,85 [1,01; 3,41], 0,044	
Neutrophilenzahl erniedrigt	HR: 0,11 [0,02; 0,50], <0,001	
Alanin-Aminotransferase erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 21,7% vs. 0%	
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 12,2% vs. 0%	
Elektrokardiogramm QT verlängert	Rel. Häufigkeit (%): ^c 7,8% vs. 0%	
Gefäßerkrankungen	HR: 8,72 [2,07; 36,75], <0,001	
Hypertonie	HR: 8,05 [1,90; 34,09], <0,001	

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,03 [0,00; 0,23], <0,001	
Anämie	HR: 0,08 [0,01; 0,62], 0,002	
Neutropenie	Rel. Häufigkeit (%): ° 0% vs. 13,9%	
Erstmalige Verschlechterung für FACT- GP5 (≥1 Punkt)	HR: 0,38 [0,26; 0,56], <0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15%) des PRO-CTCAE		
Geschwollene Arme oder Beine – Häufigkeit	HR: 0,97 [0,64; 1,47], 0,868	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Geschwollene Arme oder Beine – Beeinträchtigung	HR: 0,56 [0,17; 1,82], 0,330	
Geschwollene Arme oder Beine – Ausprägung	HR: 0,29 [0,08; 1,08], 0,051	
Schüttelfrost – Häufigkeit	HR: 0,91 [0,59; 1,41], 0,682	
Schüttelfrost – Ausprägung	HR: 0,21 [0,06; 0,72], 0,007	
Verstopfung – Ausprägung	HR: 0,66 [0,44; 0,97], 0,035	
Appetitmangel – Beeinträchtigung	HR: 0,21 [0,10; 0,44], <0,001	
Appetitmangel – Ausprägung	HR: 0,37 [0,24; 0,56], <0,001	
Diarrhö – Häufigkeit	HR: 1,29 [0,86; 1,95], 0,221	
Mundtrockenheit – Ausprägung	HR: 1,53 [1,03; 2,28], 0,035	
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung	HR: 0,44 [0,26; 0,76], 0,003	
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung	HR: 0,68 [0,45; 1,03], 0,074	
Kopfschmerzen – Häufigkeit	HR: 0,82 [0,55; 1,22], 0,312	
Kopfschmerzen – Beeinträchtigung	HR: 0,43 [0,20; 0,94], 0,026	
Kopfschmerzen – Ausprägung	HR: 0,50 [0,23; 1,10], 0,073	
Juckreiz – Ausprägung	HR: 0,72 [0,48; 1,09], 0,117	
Übelkeit – Häufigkeit	HR: 0,18 [0,11; 0,29], <0,001	
Übelkeit – Ausprägung	HR: 0,19 [0,07; 0,53], <0,001	
Erbrechen – Häufigkeit	HR: 0,27 [0,16; 0,45], <0,001	
Erbrechen – Ausprägung	HR: 0,23 [0,02; 2,68], 0,207	

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tränende Augen – Beeinträchtigung	HR: 0,35 [0,10; 1,24], 0,090	
Tränende Augen – Ausprägung	HR: 0,40 [0,26; 0,61], <0,001	
<p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ 5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PT: Preferred Term; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QT -(Intervall): Elektrokardiogramm-Parameter; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis ;VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Aufgrund der klinischen Relevanz wird das Tumoransprechen ergänzend dargestellt; die Ableitung eines Zusatznutzens wird für die ergänzend dargestellten Endpunkte nicht vorgenommen.</p> <p>b: Nur die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die dazugehörige SOC werden dargestellt.</p> <p>c: Da in einem der beiden Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist kann kein HR berechnet werden. Von einer Berechnung des RR wird abgesehen, da sich die Beobachtungszeiten stark unterscheiden.</p>		

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, die Einfluss auf die abschließende Beurteilung der Ergebnisse haben könnten.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der modifizierten ITT-Pembrolizumab-Population (mITT-Pembrolizumab) verstarben im Studienverlauf 22 Patienten (19,1%) im Selpercatinib-Arm und 11 Patienten (15,1%) im Vergleichsarm. Die Überlebensraten sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 1,16 [0,56; 2,42], p=0,684).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zum Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,005). Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war somit unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm. Im Vergleichsarm lag das mediane progressionsfreie Überleben

bei 13,8 Monaten, im Selpercatinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben mit 24,8 Monaten fast doppelt so lange.

Basierend auf den Analysen wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT abgeleitet.

Tumoransprechen

Die Gesamtansprechrates ermöglicht eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität der Studienmedikation und damit eine Beurteilung des Therapieerfolgs. Die Dauer des Ansprechens spiegelt den Erhalt des Therapieeffekts wider. Auch im klinischen Alltag ist das Tumoransprechen ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Dies gilt in gleicher Weise für das intrakranielle Ansprechen, da Metastasen im Gehirn die kognitiven Fähigkeiten und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen können.

Die Analyse der **Gesamtansprechrates** ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Selpercatinib gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,24 [1,05; 1,47], p=0,008). Auch für die **Dauer des Ansprechens** konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], p=0,002).

Insgesamt zeigte sich für die Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib im Vergleich zur ZVT eine hohe Tumoransprechrates. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend.

Auf die Ableitung eines Zusatznutzens wird aufgrund der ergänzenden Darstellung verzichtet.

ZNS-Metastasen

Zentrales Nervensystem (ZNS)-Metastasen können die Prognose deutlich verschlechtern und haben oftmals erhebliche Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Bei Hirnmetastasierung werden zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen notwendig, die zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung führen.

Für die **Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase** zeigte sich für Patienten **ohne ZNS-Metastase** zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,87], p=0,018). Der Vorteil für **Zeit bis zur ZNS-Progression** zeigt sich auch in der **Gesamtpopulation** (modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population [mZNS-Pembrolizumab]) (HR [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,77], p=0,009). Für Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline war der Unterschied für die **Zeit bis zur ZNS-Progression** nicht statistisch signifikant. In Summe zeigt sich, dass Selpercatinib das Risiko für die Entstehung von ZNS-Metastasen deutlich verringert. Das wird durch eine Analyse der kumulativen Inzidenzrate für die ZNS-Progression in der ZNS-Pembrolizumab-Population ohne Hirnmetastasen zu Baseline bestätigt. Diese beträgt im Selpercatinib-Arm 1% gegenüber 15% im Kontrollarm. Selpercatinib schützt in dieser Population also 15-mal besser vor ZNS-Metastasen als die Vergleichstherapie.

Die Analyse der **intrakraniellen Gesamtansprechrates** ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die **Dauer des intrakraniellen Ansprechens** (mZNS-Pembrolizumab) bei Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund der Vorteile bei den Patienten ohne ZNS-Metastase und in der Gesamtpopulation ergibt sich für den Endpunkt ZNS-Metastasen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Symptomatik

Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbar und daher per Definition für den Patienten relevant. Die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, kann für eine valide Bewertung der Symptome herangezogen werden. Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) und dem NSCLC-Symptom Assessment Questionnaire (SAQ) erhoben. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung basierend auf einer Minimally Important Difference (MID) von 10 Punkten (EORTC QLQ-C30) bzw. 15% der Skalenbreite (Gesamtwertung und Subskalen des NSCLC-SAQ) herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei den Skalen **Appetitlosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,62 [0,39; 1,00], p=0,049) und **Übelkeit und Erbrechen** (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,48], p<0,001), **Finanzielle Schwierigkeiten** (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,98], p=0,038) und einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Selpercatinib in der Skala **Diarrhö** (HR [95%-KI]: 2,15 [1,36; 3,41], p<0,001).

Darüber hinaus liegen bezüglich der **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des NSCLC-SAQ statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei der **Gesamtwertung** (HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,58], p<0,001) und den Skalen **Dyspnoe** (HR [95%-KI]: 0,50 [0,33; 0,77], p=0,001), **Müdigkeit** (HR [95%-KI]: 0,38 [0,25; 0,60], p<0,001) und **Verminderter Appetit** (HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51], p<0,001) vor.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des NSCLC-SAQ war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile bei der patientenberichteten Symptomatik stellen eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT dar. Die beobachtete Verzögerung des Fortschreitens von stark belastenden Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Müdigkeit bedeutet eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter der Therapie mit Selpercatinib und ist ein wesentlicher Therapieerfolg. Der

Nachteil bei lediglich einem Einzelsymptom (Diarrhö) stellt diese Verbesserung nicht infrage, da Diarrhö als typische Nebenwirkung von Thyrosinkinase-Inhibitoren bekannt und gut behandelbar ist. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patientenberichteter Gesundheitszustand

Die visuelle Analogskala des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D VAS) ist in der Onkologie ein weit verbreitetes sowie zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D VAS** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Fazit für die Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend zeigt sich für die Nutzendimension Morbidität aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten progressionsfreies Überleben, Symptomatik und Gesundheitszustand eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Somit wird für die Nutzendimension **Morbidität** ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ C30 basierte die Ableitung des Zusatznutzens auf Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** (EORTC QLQ-C30) zeigte sich statistisch ein signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib für die Skala **Rollenfunktion** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,99], $p=0,043$).

Für alle weiteren ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Fazit für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der Therapie mit Selpercatinib konnte eine Verschlechterung der Lebensqualität in der Skala Rollenfunktion im Vergleich zur ZVT signifikant verzögert werden. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft. Basierend auf den Daten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergibt

sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) kann weitreichende Folgen nach sich ziehen, darunter eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer Verkürzung der Lebenserwartung. Hieraus ergibt sich oft eine reduzierte Therapieadhärenz bis hin zum Behandlungsabbruch, was mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einhergeht. Die Häufigkeit und das Ausmaß unerwünschter Ereignisse sind daher für Patienten unmittelbar relevant.

Im Vergleich von Selpercatinib gegenüber der ZVT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), schwerer unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf der Ebene der häufigen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Selpercatinib.

In der Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib in der SOC Untersuchungen. Die mediane Dauer der unerwünschten Ereignisse war in beiden Armen mit 0,1 Monaten kurz und es konnten alle Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%).

In der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT zeigte sich in der SOC Untersuchungen ein Nachteil für die Behandlung mit Selpercatinib. Innerhalb der SOC konnte ein Vorteil in dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt verzeichnet werden. In den PT Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht und Elektrokardiogramm QT verlängert zeigte sich ein Nachteil für die Behandlung mit Selpercatinib.

Für die Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich in dem PT Neutrophilenzahl erhöht ein Vorteil. Insgesamt war die mittlere Dauer der unerwünschten Ereignisse in beiden Armen mit 0,31 Monaten respektive 0,20 Monate kurz und es konnten alle Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%).

Bei genauerer Betrachtung des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht zeigten sich sowohl bei jeglichen als auch bei schweren Ereignissen etwas höhere Raten im Selpercatinib-Arm. Diese Ereignisse erwiesen sich jedoch als gut kontrollierbar und vorübergehend. So konnten im Selpercatinib-Arm 241 von 246 (98,0%) und im Kontrollarm 66 von 70 (94,3%) der Ereignisse

resolved werden. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug im Selpercatinib-Arm 0,62 Monate und im Kontrollarm 0,76 Monate. Bemerkenswert ist, dass alle schweren Ereignisse (18; 100%) im Selpercatinib-Arm vollständig reversibel waren, mit einer vergleichsweise kurzen medianen Dauer von nur 0,34 Monaten.

Ein ähnliches Muster zeigte sich auch für das PT Alanin-Aminotransferase erhöht. Die meisten Ereignisse traten in nicht schweren Schweregraden auf und konnten resolved werden. Im Selpercatinib-Arm wurden 232 von 234 (99,1%) der Ereignisse resolved, im Kontrollarm 73 von 75 (97,3%). Die mediane Dauer betrug 0,53 Monate im Selpercatinib-Arm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Auch bei den schweren Ereignissen zeigte sich eine vollständige Rückbildung (30; 100%) mit kurzer medianer Dauer von 0,28 Monaten, was insgesamt auf eine gute Kontrollierbarkeit und Reversibilität dieser Laborveränderungen hinweist.

Bei näherer Betrachtung des PT Elektrokardiogramm QT verlängert zeigte sich eine insgesamt gute Kontrollierbarkeit der Ereignisse. Ereignisse jeglichen Schweregrads konnten im Selpercatinib in 38 von 39 Fällen (97,4%) resolved werden. Bei den schweren Ereignissen konnten 92,9% (13/14) resolved werden und wiesen eine mediane Dauer von 0,74 Monaten auf. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass QT-Verlängerungen unter Behandlung mit Selpercatinib überwiegend vorübergehend waren und sich gut kontrollieren ließen.

In der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich ein Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Selpercatinib. Dieser Effekt ist hauptsächlich durch die Unterschiede in dem PT Hypertonie getrieben. Die Hypertonie ist eine bekannte potenzielle Nebenwirkung der Behandlung mit Selpercatinib und kann demnach gut antizipiert und behandelt werden. Das zeigt sich auch bei näherer Betrachtung des PT Hypertonie. Hier traten die meisten Ereignisse in mildem oder moderatem Schweregrad auf. Die Ereignisse waren insgesamt gut beherrschbar und weitgehend reversibel. Im Selpercatinib-Arm konnten 81 von 116 Ereignissen (69,8%) und im Kontrollarm 15 von 16 (93,8%) resolved werden. Die mediane Dauer betrug 1,33 Monate im Selpercatinib-Arm und 0,77 Monate im Kontrollarm. Auch bei den schweren Ereignissen zeigten sich überwiegend günstige Verläufe: 31 von 35 (88,6%) konnten resolved werden, mit einer medianen Dauer von 0,16 Monaten im Selpercatinib-Arm gegenüber 0,69 Monaten im Kontrollarm (3/3; 100%). Insgesamt traten die meisten Hypertonie-Ereignisse in mildem Schweregrad auf, und nahezu alle Ereignisse – sowohl jeglichen als auch schweren Schweregrads – konnten resolved werden. Dies weist auf eine gute Kontrollierbarkeit und Reversibilität dieser Ereignisse unter Behandlung mit Selpercatinib hin.

In der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT zeigten sich in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ausschließlich Vorteile im Selpercatinib-Arm, sowohl auf SOC-Ebene als auch in den zugrunde liegenden PT Anämie und Neutropenie. Diese Vorteile waren sowohl bei Ereignissen jeglichen Schweregrads als auch bei schweren Ereignissen zu beobachten. Bei Ereignissen jeglichen Schweregrads konnten sämtliche Neutropenie-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%). Anämie-Ereignisse waren im Selpercatinib-Arm zu 81,0% und im Kontrollarm zu 93,3% resolved. Auf SOC-Ebene wurden 94,4% der Ereignisse im Selpercatinib-Arm und 96,2% im Kontrollarm resolved.

Insgesamt zeigten sich ausgeglichene Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen, mit teils Vorteilen und teils Nachteilen für den Selpercatinib-Arm. Der Großteil der Ereignisse trat überwiegend mit nicht schwerem Schweregrad auf. Die aufgetretenen Ereignisse waren insgesamt gut beherrschbar und in der Mehrzahl reversibel.

FACT-GP5

Mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5 (FACT-GP5) berichten die Patienten, wie sehr sie sich durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse beeinträchtigt fühlen. Der FACT-GP5 vereinfacht den direkten Vergleich von Behandlungsarmen.

Für die **erstmalige Verschlechterung** des **FACT-GP5** (≥ 1 Punkt) lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib gegenüber der ZVT vor (HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,56], $p < 0,001$).

PRO-CTCAE

Die Bewertung symptomatischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Krebstherapie aus der Patientenperspektive ist besonders wichtig, weil dadurch eine umfassendere Beurteilung therapieassoziiierter Nebenwirkungen möglich ist und die Aussagekraft hinsichtlich der Verträglichkeit der Therapie verbessert wird. Der G-BA begrüßt im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 die Erhebung des Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE), da dieser relevante Informationen für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse liefern kann.

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei den Items **Schüttelfrost – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,72], $p = 0,007$), **Verstopfung – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,97], $p = 0,035$), **Appetitmangel – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,44], $p < 0,001$), **Appetitmangel – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,37 [0,24; 0,56], $p < 0,001$), **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], $p = 0,003$), **Kopfschmerzen – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,94], $p = 0,026$), **Übelkeit – Häufigkeit** (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29], $p < 0,001$), **Übelkeit – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53], $p < 0,001$), **Erbrechen – Häufigkeit** (HR [95%-KI]: 0,27 [0,16; 0,45], $p < 0,001$), **Tränende Augen – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,40 [0,26; 0,61], $p < 0,001$) und lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib in dem Item **Mundtrockenheit – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 1,53 [1,03; 2,28], $p = 0,035$).

Fazit für die Nutzendimension Sicherheit

Selpercatinib wurde von den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-431 insgesamt gut vertragen. Bei den unter der Behandlung mit Selpercatinib auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich um leicht zu identifizierende unerwünschte Ereignisse, die in der Regel niedriggradig sowie gut

monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können.

Das Sicherheitsprofil war einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie hinsichtlich der erstmaligen Verschlechterung des FACT-GP5 statistisch signifikant überlegen. Hinsichtlich des Risikos für das Auftreten unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf der Ebene der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Selpercatinib.

Die statistisch signifikanten Vorteile von Selpercatinib auch für besonders belastende Nebenwirkungen wie beispielsweise Dyspnoe, Appetit vermindert, Übelkeit und Erbrechen, spiegeln die patientenerhobenen Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität sowie zur Sicherheit wider.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft. Auf Basis des statistisch signifikanten Vorteils hinsichtlich des FACT-GP5 und des PRO-CTCAE ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Lungenkarzinom stellt weltweit die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle dar. Sein häufigster histologischer Subtyp ist das NSCLC. Die Prognose von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ist ungünstig.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab in der Erstlinie wurden in der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase 3 Studie LIBRETTO-431 untersucht. Für die vorliegende

Bewertung wurde die mITT-Pembrolizumab-Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, bei denen gemäß Prüfarzt für den Fall der Zuordnung in den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab vorgesehen war und die einen ECOG PS 0-1 sowie ein Gewicht ≥ 50 kg aufweisen (Näheres siehe unter Analysepopulationen)

Somit wurde die betrachtete Population zulassungskonform und entsprechend der vom G-BA vergebenen ZVT „Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ behandelt.

Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm.

Das mediane progressionsfreie Überleben war im Selpercatinib-Arm gegenüber dem Vergleichsarm fast doppelt so lange. Für den Endpunkt ZNS-Metastasen zeigen sich für Selpercatinib Vorteile sowohl bei den Patienten ohne ZNS-Metastase als auch in der Gesamtpopulation. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung, da bei Patienten mit NSCLC die Häufigkeit von ZNS-Metastasen bei Vorliegen einer RET-Fusion besonders hoch ist. Bei der patientenberichteten Symptomatik, gemessen am EORTC QLQ-C30 und am NSCLC-SAQ, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Selpercatinib bei stark belastenden Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Müdigkeit, denen lediglich bei dem gut behandelbaren Einzelsymptom Diarrhö ein Nachteil entgegensteht.

Unter der Therapie mit Selpercatinib konnte eine Verschlechterung der Lebensqualität in der Skala Rollenfunktion im Vergleich zur ZVT signifikant verzögert werden.

Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten in der Studie LIBRETTO-431 gut vertragen. Hinsichtlich des FACT-GP5, einem PRO-Messinstrument für die Gesamtbelastung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse einer Krebstherapie, war Selpercatinib der ZVT statistisch signifikant überlegen.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zeigt sich für Selpercatinib aufgrund der Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den ZNS-Metastasen, bei der patientenberichteten Symptomatik, bei der Lebensqualität und bei der Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Dies wird auch durch die Empfehlungen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien unterstützt.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden [1].

Für die erneute Nutzenbewertung von Selpercatinib aufgrund einer Befristung des Beschlusses vom 14. Dezember 2022 ist ausschließlich die Erstlinienbehandlung bewertungsrelevant [2]. Grundlage für die Wahl der ZVT sind neben dem im September 2024 durchgeführten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-156) [3] eine im September 2025 vom G-BA mitgeteilte Änderung der ZVT im Anwendungsgebiet (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) [4] sowie ein Abgleich mit den aktuellen Therapieoptionen und -empfehlungen im Anwendungsgebiet anhand der gültigen Fassung der deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Stand April 2025) [5].

Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie oder Atezolizumab als Monotherapie oder Cemiplimab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen: Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, - Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, und - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RET: Rearranged During Transfection	

Der G-BA weist darauf hin, dass bei Vorliegen geeigneter Studien, die für beide Teilpopulationen den gleichen Komparator aufweisen, eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll [3, 4].

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.

Die direkt vergleichende RCT LIBRETTO-431 stellt die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC dar.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Studien mit Selpercatinib

Nachfolgend werden in Tabelle 4-5 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (Erstlinientherapie)	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Teilpopulation a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie: Pembrolizumab als Monotherapie oder	A3 Abweichende Vergleichstherapie

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<p>Atezolizumab als Monotherapie oder Cemiplimab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)</p> <p>Teilpopulation b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen: Erstlinientherapie</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, - Atezolizumab als Monotherapie 	

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<p>(kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, - Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, - Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, und - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	
4	Endpunkte	<p>E4</p> <p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	<p>A4</p> <p>Keine patientenrelevanten Endpunkte</p>
5	Studiendesign	<p>E5</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien</p>	<p>A5</p> <p>Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro Studien</p>
6	Studiendauer	<p>E6</p> <p>Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert</p>	<p>A6</p> <p>Nicht zutreffend</p>
7	Publikationstyp	<p>E7</p> <p>Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder</p>	<p>A7</p> <p>Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Editorial, Errata,</p>

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	Studienbericht verfügbar)	Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PS: Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection		

Intervention

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Grundlage für die Wahl der ZVT sind neben dem im September 2024 durchgeführten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-156) [3] eine im September 2025 vom G-BA mitgeteilte Änderung der ZVT im Anwendungsgebiet (Beratungsanforderung 2025-B-149-z) [4] sowie ein Abgleich mit den aktuellen Therapieoptionen und -empfehlungen im Anwendungsgebiet anhand der gültigen Fassung der deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (Stand April 2025) [5].

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 UE oder Verbesserung der Lebensqualität [6].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden 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 werden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.1 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 höchsten Ergebnissicherheit. Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar und sollen gemäß VerfO des G-BA bevorzugt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden [6, 7]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, i. d. R. bis zum Auftreten von Tumorprogression oder nicht tolerabler Toxizität) wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichende Information zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse liefern, werden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für jede Datenbank wird auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Es werden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 14. Oktober 2025 durchgeführt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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 umfasst die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und CTIS. Die Suchstrategie richtet sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Auf eine Suche im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal wird verzichtet, da Suchen nach Arzneimittelstudien in diesem Register nach Aussage des IQWiG keinen relevanten Mehrwert erkennen lassen [8].

Die Suche erfolgte am 14. Oktober 2025 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche im Suchportal Clinical Data der EMA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 14. Oktober 2025 statt. Die zugehörige Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben nicht dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studienergebnisdatenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 14. Oktober 2025 statt. Die zugehörige Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben nicht dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgt gemäß dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate werden 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, werden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

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

Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C bzw. Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studie LIBRETTO-431 wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem Studienprotokoll, dem SAP, dem PRO-SAP und dem CSR miteinander verglichen [9-12].

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wird, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des 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. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Modul wird die in Abschnitt 4.3.1 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-431 für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben des SAP, des PRO-SAP, des Studienprotokolls und des CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [9-12].

Zusammenfassende Informationen (Consolidated Standards of Reporting Trials [CONSORT] Items 2b bis 14) zu der eingeschlossenen Studie LIBRETTO-431 als auch der Patientenfluss der Studie gemäß den CONSORT-Flow-Charts finden sich in Anhang 4-E.

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

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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die für die Nutzenbewertung von Selpercatinib als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-431 wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.1).

LIBRETTO-431

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

Demografische Daten und Baseline Charakteristika

- Geschlecht
- Alter in Jahren
- Altersgruppen
- Ethnische Zugehörigkeit 1
- Ethnische Zugehörigkeit 2
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Größe in Zentimeter (cm)
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m²
- Länder
- Geografische Region

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline

Erkrankungshistorie

- Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung in Monaten
- Typ der pathologischen Erstdiagnose
- Pathologische Bestimmungsgrundlage der Erstdiagnose
- Krankheitsstadium bei pathologischer Erstdiagnose
- Pathologische Bestimmungsgrundlage der Diagnose zu Baseline
- Krankheitsstadium zu Baseline
- Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression
- Raucherstatus
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

- Vorhandensein von Hirnmetastasen

RET-Status

- RET-Testmethode
- RET-Probenart
- RET-Fusionsergebnis

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 4-6).

Tabelle 4-6: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-431

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
LIBRETTO-431	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben ^a		•		
Tumoransprechen		•		
ZNS-Metastasen ^b		•		
Symptomatik ^c		•		
Gesundheitszustand ^d		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus/Funktionalität ^e			•	
Sicherheit				
Jegliche UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Jegliche SUE				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
UE nach SOC und PT ^b				•
FACT-GP5				•
PRO-CTCAE				•
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5; PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST Version 1.1</p> <p>b: Ermittelt anhand des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Metastase sowie des intrakraniellen Tumoransprechens nach RANO-BM Kriterien</p> <p>c: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus</p> <p>d: Ermittelt anhand der EQ-5D VAS</p>				

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

Mortalität – Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen und wurde in der Studie LIBRETTO-431 als sekundärer Endpunkt erfasst. Das Gesamtüberleben wird definiert als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem Tod des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache. Wenn der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebt oder nicht mehr zum Follow-up zur Verfügung steht, werden die Daten zum letzten Tag zensiert, an dem bekannt ist, dass der Patient noch lebt [10].

Weitere Details zur Auswertung des Gesamtüberlebens finden sich in Tabelle 4-25

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

Das Gesamtüberleben wird vom G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt anerkannt [6], gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels zudem belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [13].

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben stellt in der Studie LIBRETTO-431 den primären Endpunkt dar und ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem ersten

dokumentierten Krankheitsprogress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wird der Krankheitsprogress durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) nach den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, Version 1.1 bestimmt [10].

Weitere Details zur Auswertung des progressionsfreien Überlebens finden sich in Tabelle 4-28.

Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger und überzeugender klinischer Endpunkt in confirmatorischen Studien, da eine Verbesserung/Verzögerung und/oder Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als patientenrelevant angesehen.

Eine Präferenzstudie bei 89 Patienten mit NSCLC zeigte, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde [14]. Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind [15].

Zudem deutet eine Analyse von Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom, Brustkrebs, Pankreaskarzinom und Kolorektalkarzinom an, dass sich die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens positiv auf die Lebensqualität auswirkt [16].

Des Weiteren zeigte sich in einer auf Studienebene (81 RCT) durchgeführten Meta-Analyse beim NSCLC eine mögliche schwache bis moderate Korrelation von „frühen“ Endpunkten wie dem progressionsfreien Überleben mit „späten“ Endpunkten wie dem Gesamtüberleben über verschiedene Medikamente und Wirkmechanismen hinweg [17].

Die EMA und auch die Food and Drug Administration (FDA) bewerten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für die Patienten [18, 19]. 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* [20].

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-431 mittels RECIST Version 1.1 erhoben und anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Gesamtansprechrare (ORR)

Die Gesamtansprechrare ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten kompletten (CR) oder partiellen (PR) Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.

Die Gesamtansprechrare ist ein sekundärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-431.

- Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens wird für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als die Zeitspanne zwischen Beginn des bestätigten CR oder PR (je nachdem, welches früher auftritt) und dem Wiederauftreten der Krankheit, einem dokumentierten objektiven Krankheitsprogress (gemäß RECIST Version 1.1) oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache bei Fehlen eines dokumentierten Fortschreitens oder Wiederauftretens der Krankheit.

Die Dauer des Ansprechens ist ein sekundärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-431.

Weitere Details zur Auswertung des Tumoransprechens finden sich in Tabelle 4-31.

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Gesamtansprechrare als Endpunkt erlaubt eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Verringerung der Tumorgroße lässt sich hierbei direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen. Die Gesamtansprechrare kann im Studienverlauf zu einem früheren Zeitpunkt und an einer kleineren Stichprobe erhoben und ausgewertet werden als z. B. das Gesamtüberleben. Die Gesamtansprechrare wird somit als Schlüsselmaß für die Beurteilung der Anti-Tumoraktivität angesehen. Die klinische Relevanz der Gesamtansprechrare ergibt sich aus der Kombination von Art und Dauer des Ansprechens [18].

Morbidität – ZNS-Metastasen

ZNS-Metastasen werden anhand des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Metastase genauer betrachtet. Hier ist der Endpunkt definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer ZNS-Metastase nach RECIST Version 1.1. Die Bewertung der ZNS-Metastasen erfolgte durch ein BICR nach den Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (RANO-BM)-Kriterien.

Zusätzlich erfolgt eine supportive Darstellung des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Progression. Der Endpunkt ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer ZNS-Progression nach RECIST Version 1.1. Darüber hinaus wird die intrakranielle Gesamtansprechrare sowie die Dauer des intrakraniellen Ansprechens ebenfalls supportiv dargestellt:

- Intrakranielle Gesamtansprechrates

Die intrakranielle Gesamtansprechrates ist nach denselben Kriterien definiert wie die Gesamtansprechrates für den Primärtumor und bezieht sich auf intrakranielle Läsionen. Dargestellt wird die Erhebung nach RANO-BM-Kriterien.

Die intrakranielle Gesamtansprechrates ist ein supportiver sekundärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-431.

- Dauer des intrakraniellen Ansprechens

Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens ist nach denselben Kriterien definiert wie die Dauer des Ansprechens für den Primärtumor und bezieht sich auf intrakranielle Läsionen. Dargestellt wird die Erhebung nach RANO-BM-Kriterien.

Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens ist ein supportiver sekundärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-431.

Weitere Details zur Auswertung des Endpunkts ZNS-Metastasen finden sich in Tabelle 4-35.

Für Tumorpatienten können ZNS-Metastasen die Prognose deutlich verschlechtern, zudem haben ZNS-Metastasen oftmals erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [21, 22]. Häufige Symptome bei ZNS-Befall sind Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit [5]. Neben dieser typischen Symptomatik belasten auch mögliche Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition sowie Angst oder depressive Verstimmung die Lebensqualität der Patienten [23]. Bei Hirnmetastasierung sind zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen zu treffen. Symptomatische Hirnmetastasen sollten entweder lokal (durch Resektion oder lokale strahlentherapeutische Verfahren) oder durch Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Bei Recursive Partitioning Analysis (RPA) Klasse I/II Patienten mit mehr als drei Hirnmetastasen gilt eine Ganzhirnbestrahlung nach wie vor als Standardtherapie [24]. Die Ganzhirnbestrahlung geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung einher [25]. Im Falle einer Absiedelung von Metastasen im Rückenmark oder in der Wirbelsäule sind progrediente Rückenschmerzen sowie Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittssyndroms die führende klinische Symptomatik [26].

Das NSCLC ist durch eine hohe ZNS-Metastasierungstendenz charakterisiert [27]. Ist eine Therapie der Erkrankung mit einem zeitnahen Ansprechen der ZNS-Metastasen verbunden, ermöglicht dies die Verzögerung des Auftretens bzw. der Verschlechterung von Krankheitssymptomen. In diesem Zusammenhang kann möglicherweise eine Ganzhirnbestrahlung vermieden werden. Berücksichtigt man dies und auch die Tatsache, dass Hirnmetastasen die Lebensqualität besonders stark beeinträchtigen und die verbleibende Lebenserwartung erheblich reduzieren, ist das Tumoransprechen bezogen auf das ZNS als besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel zu sehen [28].

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 erachtet der G-BA das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen

als relevant und empfiehlt die Erfassung des klinisch-neurologischen Status der Patienten und des Kortikosteroidverbrauchs mittels der RANO-Kriterien [3].

Auch die intrakranielle Gesamtansprechrates sowie die Dauer des intrakraniellen Ansprechens ist von hoher Relevanz für die Patienten, da Metastasen im Gehirn zu neurologischen Symptomen führen, die die kognitiven Fähigkeiten und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können [22].

Morbidität – patientenberichtete Symptomatik

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC weisen generell eine hohe Symptomlast auf [5]. Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und mittels des Fragebogens NSCLC-SAQ erhoben.

EORTC QLQ-C30

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 [29, 30]. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig bei NSCLC-Patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert [29, 31-33]. In der Studie LIBRETTO-431 wird die Version 3.0 des Fragebogens benutzt.

Insgesamt umfasst der EORTC QLQ-C30 30 Fragen. Folgende Symptome werden dabei abgedeckt: Fatigue (Symptomskala mit drei Fragen), Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Symptomskalen mit je zwei 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.

Für die Auswertung der Symptomskalen wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg der jeweiligen Symptomskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline analysiert.

Weitere Details zur Auswertung des EORTC QLQ-C30 finden sich in Tabelle 4-42.

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren vom 11. September 2024 bezeichnet der G-BA den Fragebogen EORTC QLQ-C30 als prinzipiell geeignet, patientenrelevante Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität in der Indikation NSCLC zu erfassen [3]. Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in zahlreichen anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt [34, 35]

NSCLC-SAQ

Der NSCLC-SAQ ist ein indikationsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der NSCLC-bezogenen Symptome. Er umfasst eine Skala mit sieben Items zur Bewertung von fünf

Symptomen des NSCLC (Husten, Schmerz, Atemnot, Müdigkeit und Appetitlosigkeit) [36]. Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und anschließend alle 7 Tage (± 3 Tage) erhoben. Für die Auswertung der Gesamtwertung sowie der Subskalen wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der jeweiligen Skalenbreite gegenüber Baseline analysiert.

Weitere Details zur Auswertung des NSCLC-SAQ finden sich in Tabelle 4-42.

Der NSCLC-SAQ misst die Änderung krankheitsbezogener Symptome bei fortgeschrittenem NSCLC und wurde als Endpunkt zur Beurteilung des klinischen Nutzens in klinischen Studien entwickelt [36]. Inhaltsvalidität, Konstruktvalidität und Reliabilität wurden in einer Pilotstudie gezeigt. Der NSCLC-SAQ-Gesamtscore zeigte sich als geeignet, zwischen den Schweregraden (nicht, leicht, moderat, sehr/extrem schwerwiegend), den Abstufungen des Gesundheitszustands (exzellent, sehr gut, gut, moderat, schlecht) sowie den ECOG PS-Stufen (0-2) zu unterscheiden [37, 38].

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 erachtet der G-BA den Fragebogen aufgrund der umfangreichen und strukturierten Entwicklung des Fragebogens als prinzipiell geeignet für die patientenberichtete Erfassung von Symptomen des fortgeschrittenem NSCLC [3].

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird anhand der VAS des EQ-5D bewertet, der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt wurde und die Gesundheitsdimensionen Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen abfragt. Mittels der EQ-5D VAS schätzen Patienten ihren globalen Gesundheitszustand auf einer Skala im Wertebereich von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht [39].

Die EQ-5D VAS wird an Tag 1 eines jeden Zyklus vor Verabreichung der Studienmedikation und während der Nachbeobachtung bei den geplanten Klinikbesuchen bis zum Krankheitsprogress sowie zum Kurzzeit- und Langzeit-Follow-up erhoben. Für die Auswertung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline analysiert.

Weitere Details zur Auswertung der EQ-5D VAS finden sich in Tabelle 4-48.

Die EQ-5D VAS ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Evaluierung des patientenberichteten Gesundheitszustands [39-41], das häufig bei onkologischen Indikationen eingesetzt wird [42]. Die EQ-5D VAS wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen onkologischer Indikationen als patientenrelevant bewertet [43, 44].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – globaler Gesundheitsstatus/Funktionalität

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 entsprechenden Abschnitt zur Symptomatik.

Die fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 umfassen die körperliche Funktion (Funktionsskala mit fünf Fragen), emotionale Funktion (Funktionsskala mit vier Fragen), Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion (Funktionsskalen mit je zwei Fragen). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (1=überhaupt nicht; 4=sehr). Die Skala zum globalen Gesundheitsstatus umfasst zwei 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.

Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und bis zum Krankheitsprogress erhoben. Für die Auswertung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen analysiert, basierend auf einer Reduktion der jeweiligen Skala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-52.

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren vom 11. September 2024 bezeichnet der G-BA den Fragebogen EORTC QLQ-C30 als prinzipiell geeignet, patientenrelevante Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität in der Indikation NSCLC zu erfassen und empfiehlt, zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Verwendung der Vollversion (Funktionsskalen) des Fragebogens [3]. Der EORTC QLQ-C30 wurde bereits in zahlreichen anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt [34, 35].

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt. Laut G-BA sind unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowohl als Gesamtraten als auch differenziert nach Krankheitskonzepten oder Organsystemen (SOC/PT gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; [MedDRA]) darzustellen. Zudem sind die Ereignisse nach Schweregrad (z. B. CTCAE) aufzuführen. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind ebenfalls darzustellen [3].

Unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jegliches neues oder sich verschlimmerndes ungünstiges medizinisches Ereignis, das während oder nach dem Datum der ersten Verabreichung der Studienintervention bis zum Ende der Studie aufgetreten ist. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jegliches ungünstiges und unbeabsichtigtes Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf)Präparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen (Prüf)Präparat besteht [9, 11]

Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 26.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 5.0 eingestuft [9, 11].

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein SUE wird definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis der Studie, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zieht [9]:

- Tod
- Eine Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Eine lebensbedrohliche Situation (d. h. unmittelbares Risiko zu versterben)
- 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 den Patienten gefährdet oder eine Intervention erfordert, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten finden sich in Tabelle 4-55.

Beeinträchtigung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse gemäß FACT-GP5

Der FACT-GP5 ist ein Einzelitem aus dem FACT, bei dem die Patienten gebeten werden, ihre Beeinträchtigung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse anhand der Aussage „Ich fühle mich durch Nebenwirkungen der Behandlung gestört“ auf einer fünfstufigen Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) zu bewerten, „wie sie auf die letzten sieben Tage zutrifft“ [45]. Die Beeinträchtigung durch unerwünschte Ereignisse gemäß FACT-GP5 wird wöchentlich von den Patienten über das zur Verfügung gestellte Gerät beantwortet [9].

Der Endpunkt FACT-GP5 wird für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 1 Punkt in der fünfstufigen Skala im Vergleich zu Baseline anhand einer Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Dies entspricht einer Veränderung von $\geq 20\%$ und überschreitet damit die geforderte Relevanzschwelle von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite.

Weitere Details zur Auswertung des FACT-GP5 finden sich in Tabelle 4-55.

Der FACT-GP5 als ein globales Item zur Belastung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse vereinfacht den direkten Vergleich von Behandlungsarmen. Dies kann besonders nützlich sein, wenn die einzelnen Studienarme unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufweisen [46] oder wenn Patienten bestimmte unerwünschte Ereignisse als wichtiger für die Gesamtverträglichkeit eines Medikaments erachten [47].

Der FACT-GP5 ist ein validiertes und häufig verwendetes patientenberichtetes PRO-Messinstrument für die Gesamtbelastung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse einer Krebstherapie [46-49]. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine stärkere Belastung durch Nebenwirkungen der Krebstherapie mit einer Zunahme von unerwünschten Ereignissen, einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer höheren Wahrscheinlichkeit des Therapieabbruchs verbunden ist [46, 48, 49]. Eine stärkere Belastung durch Nebenwirkungen wird auch mit einer geringeren Lebensqualität und weniger Lebensfreude in Verbindung gebracht [46, 48], was die Verträglichkeit der Krebstherapie für die Patienten weiter verringern kann [50].

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 erachtet der G-BA den FACT-GP5 als patientenrelevanten Endpunkt in der Endpunktkategorie Morbidität [3].

Endpunkt PRO-CTCAE

Der PRO-CTCAE wurde vom National Cancer Institute entwickelt, um symptomatische unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Krebstherapie aus der Patientenperspektive zu bewerten und die erhobenen CTCAE-Daten zu ergänzen [51-53].

Die PRO-CTCAE-Item-Bibliothek nennt 78 symptomatische Toxizitäten; daraus wurden 13 Items entnommen (u. a. Diarrhö, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Fatigue und Arm-/Beinschwellung).

Die Diarrhö ist mit unterschiedlichen Systemtherapien für das Lungenkarzinom assoziiert und kann die Lebensqualität von Patienten deutlich einschränken [54]. Übelkeit und Appetitlosigkeit werden ebenfalls als Nebenwirkungen in der Therapie des NSCLC beobachtet und bergen die Gefahr einer Tumorkachexie, wie auch Mundtrockenheit, denn ein extrem trockener Mund kann das Kauen, Schlucken und Schmecken beeinträchtigen. Des Weiteren kann Xerostomie das Sprechen und Schlafen erschweren, wodurch auch die Lebensqualität des Patienten negativ beeinflusst wird [55]. Fatigue tritt sowohl als Begleiterscheinung einer Krebserkrankung wie auch als häufige Nebenwirkung einer Krebstherapie auf, dabei werden auch kognitive Einschränkungen beobachtet, mit Auswirkungen auf das Kurzzeitgedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit [56].

Für jedes Item wird die Häufigkeit, der Schweregrad und/oder die Beeinträchtigung mit fünf Antwortmöglichkeiten (0 bis 4) von symptomatischen Toxizitäten abgefragt. Der Endpunkt PRO-CTCAE wird für die Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline anhand einer Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Dies

entspricht einer Veränderung von $\geq 20\%$ und überschreitet damit die geforderte Relevanzschwelle von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite.

Es wird davon ausgegangen, dass bei einer Häufigkeit von 0 sowohl der Schweregrad als auch die Beeinträchtigung 0 sind und dass bei einem Schweregrad von 0 auch die Beeinträchtigung 0 ist. Ein Wert von 0 bedeutet, dass keine Beschwerden in Bezug auf das Item vorliegen.

Der PRO-CTCAE-Fragebogen wird wöchentlich von den Patienten mit dem zur Verfügung gestellten Gerät ausgefüllt.

Weitere Details zur Auswertung des PRO-CTCAE finden sich in Tabelle 4-55

Der PRO-CTCAE wurde hinsichtlich Konstruktvalidität, Test-Retest-Reliabilität und Item Response getestet und validiert [53]. Der PRO-CTCAE erlaubt als validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung symptomatischer unerwünschter Ereignisse die Bewertung der symptomatischen Toxizität bei Patienten mit Krebserkrankungen in klinischen onkologischen Studien [51, 53, 57]. Der Fragebogen stellt eine Ergänzung zum CTCAE-Klassifizierungssystem dar, welches zur standardisierten Einordnung von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen in der Onkologie genutzt wird [51].

Der G-BA begrüßt im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 die Erhebung des PRO-CTCAE, da dieser relevante Informationen für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse liefern kann [3].

Statistische Auswertung

Analysepopulationen

Für die Analysen des vorliegenden Modul 4A werden Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC betrachtet.

Die Wirksamkeitsanalysen sowie die Analysen des FACT-GP5 und des PRO-CTCAE im Rahmen der Sicherheit werden basierend auf der mITT-Pembrolizumab-Population durchgeführt. Die mITT-Pembrolizumab-Population leitet sich aus der ITT-Population ab. Die ITT-Population entspricht allen randomisierten Patienten aus der Studie. Davon lässt sich im ersten Schritt die ITT-Pembrolizumab-Population ableiten. Diese entspricht allen randomisierten Patienten mit der Absicht des Prüfarztes, Pembrolizumab zu verabreichen, falls sie dem Kontrollarm zugeteilt werden. Für die mITT-Pembrolizumab-Population werden zudem alle Patienten mit einem ECOG PS 2 und einem Gewicht von unter 50 kg ausgeschlossen. Die Beschränkung auf Patienten mit ECOG PS 0-1 ergibt sich aus der ZVT-Option „Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen. Diese Option kommt gemäß G-BA nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage [3, 4]. Bei einem relevanten Anteil der Patienten in der ITT-Pembrolizumab-Population ist der PD-L1-Expressionsstatus unbekannt. Durch den Ausschluss aller Patienten mit ECOG PS 2 unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus wird sichergestellt, dass alle verbliebenen Patienten ZVT-konform behandelt wurden. Patienten mit einem Gewicht von unter 50 kg werden ausgeschlossen, da die in der

Studie verabreichte Selpercatinib-Dosierung von 160 mg zweimal täglich nur bei Patienten ab 50 kg der Empfehlung der Fachinformation entspricht [1]. Die Patienten werden gemäß der Behandlungsgruppe ausgewertet, der sie zugeordnet wurden, unabhängig davon, welche tatsächliche Behandlung sie erhalten haben [10].

Die Analysen zu den Endpunkten ZNS-Metastasen basieren auf der modifizierten ZNS-Pembrolizumab-Population (mZNS-Pembrolizumab). Dabei handelt es sich um alle Patienten der mITT-Pembrolizumab-Population, die eine Baseline-Erhebung bezüglich ihres ZNS-Metastasen-Status haben. Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen werden basierend auf der modifizierten Safety-Pembrolizumab-Population (mSAF) durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten mit der Absicht des Prüfarztes Pembrolizumab zu verabreichen, falls sie dem Kontrollarm zugeteilt werden, umfasst, die mindestens eine Dosis (einschließlich einer Teildosis) Studienmedikation erhalten hatten. Die Analyse der Sicherheitsdaten basiert auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Verabreichung der Studienbehandlung erhalten hat, unabhängig davon, für welche Behandlung er randomisiert wurde („as treated“) [10].

Analysen

Endpunkte und Analysen werden für den Hauptstudienzeitraum definiert, d. h. für den Studienzeitraum mit randomisierter Behandlung vor dem Crossover, sofern nicht anders angegeben.

Alle Tests auf Behandlungseffekte werden mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Alle Konfidenzintervalle werden mit einem zweiseitigen 95%-Niveau angegeben, sofern nicht anders angegeben.

Für die binären Endpunkte zur Wirksamkeit werden die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, deskriptiv dargestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird mit einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) und Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) und mit Behandlung als Kovariable, ermittelt und mit den binären Effektschätzern Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und der Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95%- KI und p-Werten angegeben.

Für Ereigniszeitanalysen werden als Effektschätzer das HR mit dem zugehörigen 95%-KI und dem p-Wert dargestellt. Das HR wird zwischen den Behandlungsarmen anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt, das die bei der Randomisierung berücksichtigten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Für Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und Zeit bis zum unerwünschten Ereignis werden Patienten, für die keine Angaben nach Studienbeginn vorliegen, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Für die Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur klinisch relevanten Veränderung, werden Patienten, für die kein Ausgangswert zu Baseline vorliegt, ebenfalls zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls bis zur letzten verfügbaren Erhebung keine klinisch relevante Veränderung eingetreten ist, erfolgt eine Zensierung zum Zeitpunkt dieser Erhebung.

Darüber hinaus wird für jeden Behandlungsarm die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (N), die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven [10].

Die Crossover-Periode wird nicht in die vergleichenden Analysen der PRO-Daten einbezogen. [12].

Imputationsmethoden und Umgang mit fehlenden Werten

Alle Analysen und deskriptiven Zusammenfassungen beruhen auf beobachteten Daten. Sofern nicht anders angegeben, werden fehlende Daten nicht imputiert [10, 12].

Weitere Details zu Imputationsmethoden, Umgang mit fehlenden Werten und Zensierungsregeln für die jeweiligen Endpunkte sind den Tabellen zur Operationalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu entnehmen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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 4.3.1.1 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT mit Selpercatinib identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und dazu Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B. hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation ziehen zu können. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus Einzelstudien angewiesen.

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.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird angenommen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen besteht. Somit ist ausschließlich das Ergebnis der Zielpopulation relevant. In diesem Fall werden die jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers nicht dargestellt. Um die formale Vollständigkeit zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter
- ECOG PS

- Geschlecht
- Geografische Region
- Raucherstatus
- Hirnmetastasen-Status bei Studienbeginn
- Lebermetastasen
- PD-L1-Expression
- Krankheitsstatus
- Ethnische Zugehörigkeit
- RET-Probenart
- RET-Fusion Resultat

Die Aufteilung in die Subgruppenkategorien erfolgt dabei falls möglich und sinnvoll gemäß Präspezifizierung im SAP (vgl. Tabelle 4-7). Sofern von der Definition der Subgruppen oder deren Trennpunkte im SAP abgewichen wird bzw. diese post hoc ergänzt werden, wird das Vorgehen im Folgenden begründet.

Tabelle 4-7: Präspezifizierte und für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen

Subgruppenvariablen	Präspezifizierung gemäß SAP	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
	LIBRETTO-431	
Alter	≤65 Jahre vs. >65 Jahre	≤65 Jahre vs. >65 Jahre
ECOG PS	0-1 vs. 2	0 vs. 1
Geschlecht	Weiblich vs. männlich	Weiblich vs. männlich
Geografische Region	Ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch	Ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch
Raucherstatus	Nie vs. ehemalige/aktuelle Raucher	Nie vs. ehemalige/aktuelle Raucher
Hirnmetastasen-Status bei Studienbeginn	Nicht vorhanden oder unbekannt vs. vorhanden	Nicht vorhanden oder unbekannt vs. vorhanden
Lebermetastasen	Nicht vorhanden vs. vorhanden	Nicht vorhanden vs. vorhanden
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	TPS <1% vs. TPS ≥1% vs. unbekannt	TPS <50% vs. TPS ≥50%
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	-	TPS <50% vs. TPS ≥50% vs. unbekannt
PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	-	Positiv vs. negativ vs. unbekannt
Krankheitsstatus	Stadium IVA vs. Stadium IVB	Stadium IVA vs. Stadium IVB
Ethnische Zugehörigkeit	Asiatisch vs. nicht-asiatisch	Asiatisch vs. nicht-asiatisch
RET-Probenart	Gewebe vs. im Blut	Gewebe vs. im Blut
RET-Fusion Resultat	KIF5B-Fusionspartner vs. kein KIF5B-Fusionspartner	KIF5B-Fusionspartner vs. kein KIF5B-Fusionspartner
Zuteilung zu möglicher Behandlung mit Pembrolizumab	Entscheidung des Prüfers für eine Behandlung mit vs. ohne Pembrolizumab	- ^a
<p>Abkürzungen: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention-to-treat; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; SAP: Statistischer Analyseplan; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score; vs. versus</p> <p>a: Die relevante Population ist hier die mITT-Pembrolizumab-Population. Hier wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen im Falle der Zuteilung auf den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt wäre. Daher ist die Subgruppenberechnung nicht notwendig.</p>		

Die zur Nutzenbewertung herangezogene mITT-Pembrolizumab-Population wurde auf Patienten mit ECOG PS 0-1 eingeschränkt. Die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach ECOG PS 0-1 vs. 2 ist daher in dieser Population nicht möglich. Daher wurde eine Subgruppenanalyse nach ECOG PS 0 vs. 1 durchgeführt.

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 führt der G-BA aus, dass im vorliegenden Fall eine die Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll [3]. Es sollen vollständige Subgruppenanalysen nach

den Merkmalen der zusammengefassten Teilpopulationen durchgeführt werden. In diesem Fall handelt es sich um die PD-L1-Expression bei $\geq 50\%$ oder $< 50\%$ der Tumorzellen.

Subgruppenanalysen werden gemäß den Modulvorlagen nur dann durchgeführt, wenn pro Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen und Patienten in die Analyse eingehen. Bei binären Endpunkten und Ereigniszeitanalysen ist zusätzlich erforderlich, dass in mindestens einer Subgruppenkategorie mindestens 10 Ereignisse beobachtet wurden. Für UE nach SOC und PT erfolgen Subgruppenanalysen ausschließlich dann, wenn für die betreffende SOC bzw. den jeweiligen PT in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt wurde.

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen für jeden patientenrelevanten Endpunkt für die primäre Analyse betrachtet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Für Ereigniszeitanalysen wird der p-Wert des Interaktionstests mittels eines unstratifizierten Cox-Modells mit den Variablen der jeweiligen Subgruppe und Behandlung berechnet. Sofern eine potenziell bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen ab einem p-Wert von $< 0,05$ vorliegt, wird diese Subgruppenanalyse auf ihre Relevanz für die Gesamtaussage geprüft.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

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

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

- *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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da mit der Studie LIBRETTO-431 eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-431	ja	ja	laufend	<u>Studienstart:</u> 17.02.2020 (Aufnahme des ersten Patienten) Behandlung fortlaufend, solange keine Abbruchkriterien wie Progress, Tod, Lost-to-follow-up oder Widerruf der Einverständniserklärung erfüllt sind. <u>1. Datenschnitt:</u> 01. Mai 2023 (Datenschnitt für den primären Endpunkt) <u>2. Datenschnitt</u> 01. Mai 2024 (post hoc von der FDA angefordert) <u>3. Datenschnitt</u> 08. Mai 2024 (PSUR)	Selpercatinib-Arm: Selpercatinib Vergleichsarm: Pemetrexed in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie, mit oder ohne Pembrolizumab
Abkürzungen: FDA: Food and Drug Administration; PSUR: Periodic Safety Update Report; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 14. Oktober 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

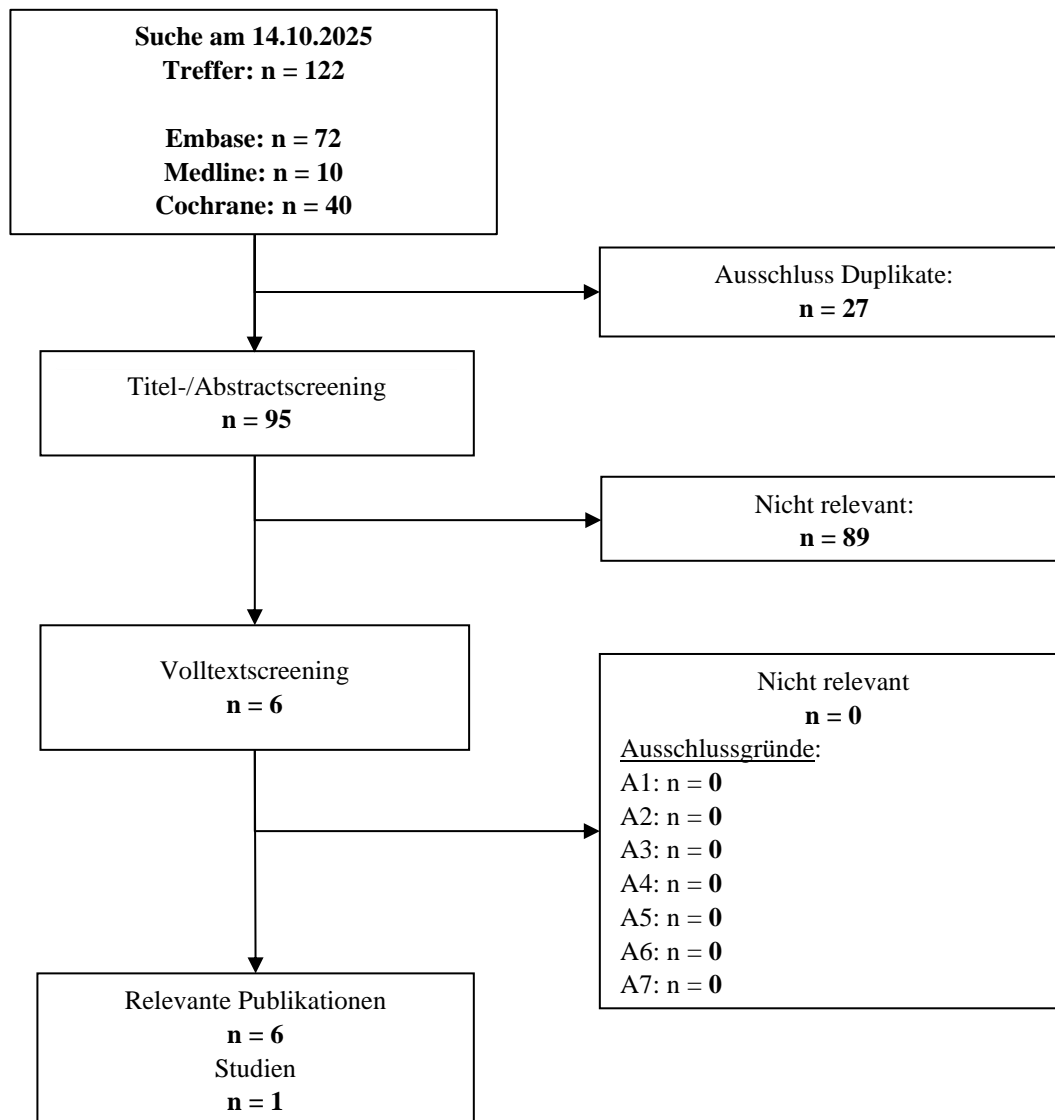


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 14. Oktober 2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 122 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=27) verblieben 95 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 89 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 6 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden keine Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben 6 relevante Publikationen (Abbildung 1). Die identifizierten Publikationen beziehen sich auf die Studie LIBRETTO-431 [58-63].

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 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-431	Clinicaltrials.gov: NCT04194944 [64] EU-CTR: 2019-001979-36 [65] CTIS: 2023-506783-14-00 [66]	ja	ja	laufend
Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie 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 4-10 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 4-10 ist der 14. Oktober 2025.

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 4-8) 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 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-11 ist der 14 Oktober 2025.

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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LIBRETTO-431	ja	ja	nein	ja [11]	ja [64-66]	ja [58-63]
<p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: 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
LIBRETTO-431	Randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie, parallel mit der Möglichkeit des Crossovers vom Kontrollarm in den Selpercatinib-Arm	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion	Selpercatinib (n=159), davon mITT-Pembrolizumab (n=115) Vergleichstherapie (n=102), davon mITT-Pembrolizumab (n=73)	Die Studie ist fortlaufend. Die Behandlung mit Selpercatinib, ebenso wie mit Pemetrexed ist fortlaufend geplant, solange keine Abbruchkriterien wie Progress, Tod, Lost-to-follow-up oder Widerruf der Einverständniserklärung erfüllt sind. Die Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie ist für 4 Zyklen zu je drei Wochen geplant, die Behandlung mit Pembrolizumab bis zu 35 Zyklen zu je drei Wochen. 1. Datenschnitt: 01. Mai 2023 (Datenschnitt für den primären Endpunkt)	Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine 02/2020 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS, erhoben durch BICR nach RECIST Version 1.1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - OS - PFS, erhoben durch Prüfarzt - ORR/DOR/DCR erhoben durch BICR - ORR/DOR/DCR erhoben durch Prüfarzt - Intrakranielles ORR/DOR erhoben durch BICR nach RECIST Version 1.1 - Intrakranielles ORR/DOR erhoben durch BICR nach RANO-BM - Zeit bis zur ZNS-Progression erhoben durch BICR nach RECIST Version 1.1 - PFS2 - Zeit bis zur Verschlechterung in pulmonalen Symptomen: Husten, Brustschmerzen und Dyspnoe erhoben mittels

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				2. Datenschnitt 01. Mai 2024 (post hoc von der FDA angefordert) 3. Datenschnitt 08. Mai 2024 (PSUR)		NSCLC-SAQ - Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 - UE - PRO-CTCAE - FACT-GP5
<p>Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥ 50 kg).</p> <p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; n: Anzahl der Patienten; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases PRO: Patient-Reported Outcome; PSUR: Periodic Safety Update Report; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RET: Rearranged During Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe A	Gruppe B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
LIBRETTO-431	Selpercatinib 160 mg, oral, zweimal täglich, kontinuierlich	Platinbasierte Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin (AUC 5, maximale Dosierung 750 mg) i.v. alle 3 Wochen (für 4 Zyklen) oder <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin 75 mg/m² i.v. alle 3 Wochen (für 4 Zyklen) UND Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen, (kontinuierlich) UND, wenn zutreffend, Pembrolizumab 200 mg i.v. alle 3 Wochen (für bis zu 35 Zyklen)	Begleitmedikation bei der Gabe von Cisplatin Hydrierungstherapie gemäß lokalem Standard unmittelbar vor und nach der Behandlung Antiemetische Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Zulassung Begleitmedikation bei der Gabe von Carboplatin Antiemetische Therapie gemäß lokalen Leitlinien und Zulassung Begleitmedikation bei der Gabe von Pemetrexed Folsäure 350-1.000 µg oral, 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Dosis bis 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis Vitamin B12 1.000 µg intramuskulär, eine Dosis ca. 1-2 Wochen vor der ersten Pemetrexed-Dosis, danach ca. alle 9 Wochen bis 3 Wochen nach der letzten Dosis der Studientherapie Dexamethason 4 mg oral zweimal täglich (oder Äquivalent) am Tag jeder Pemetrexed-Dosis, am Tag davor und am Tag danach
Abkürzungen: AUC: Area under the Curve; i.v.: Intravenös; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizu- mab (N=73)	Gesamt (N=188)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	54 (47,0)	39 (53,4)	93 (49,5)
Männlich	61 (53,0)	34 (46,6)	95 (50,5)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	59,1 (10,9)	59,6 (11,5)	59,3 (11,1)
Median	59,0	61,0	60,0
Min - Max	31 - 82	31 - 81	31 - 82
Alter (Kategorien), n (%)			
<65	76 (66,1)	45 (61,6)	121 (64,4)
≥65 Jahre	39 (33,9)	28 (38,4)	67 (35,6)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Asiatisch	66 (57,4)	35 (50,7)	101 (54,9)
Schwarz oder afro-amerikanisch	2 (1,7)	0	2 (1,1)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (1,6)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln	0	0	0
Weiß/kaukasisch	45 (39,1)	33 (47,8)	78 (42,4)
Fehlend	0	4	4
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Hispanisch oder Latino	0	0	0
Nicht-hispanisch oder Latino	1 (100,0)	5 (100,0)	6 (100,0)
Nicht berichtet	0	0	0
Fehlend	114	68	182
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	69,0 (14,5)	69,8 (14,1)	69,3 (14,3)
Median	66,5	67,8	66,8
Min - Max	50 - 136	50 - 115	50 - 136

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

Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizu- mab (N=73)	Gesamt (N=188)
Größe in cm			
Mittelwert (SD)	165,5 (9,2)	165,6 (8,8)	165,5 (9,0)
Median	165,0	165,0	165,0
Min - Max	146 - 184	152 - 185	146 - 185
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	25,12 (4,37)	25,34 (4,05)	25,21 (4,24)
Median	24,49	24,78	24,57
Min - Max	17,3 - 43,7	18,7 - 38,6	17,3 - 43,7
Länder, n (%)			
Argentinien	2 (1,7)	0	2 (1,1)
Australien	1 (0,9)	2 (2,7)	3 (1,6)
Belgien	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (1,6)
Brasilien	6 (5,2)	0	6 (3,2)
China	50 (43,5)	24 (32,9)	74 (39,4)
Deutschland	4 (3,5)	4 (5,5)	8 (4,3)
Frankreich	0	3 (4,1)	3 (1,6)
Griechenland	2 (1,7)	0	2 (1,1)
Hong Kong	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (1,6)
Israel	1 (0,9)	2 (2,7)	3 (1,6)
Italien	13 (11,3)	9 (12,3)	22 (11,7)
Japan	5 (4,3)	2 (2,7)	7 (3,7)
Kanada	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Mexiko	3 (2,6)	1 (1,4)	4 (2,1)
Niederlande	1 (0,9)	1 (1,4)	2 (1,1)
Polen	0	1 (1,4)	1 (0,5)
Russland	1 (0,9)	2 (2,7)	3 (1,6)
Spanien	6 (5,2)	6 (8,2)	12 (6,4)
Südkorea	7 (6,1)	5 (6,8)	12 (6,4)
Taiwan	1 (0,9)	3 (4,1)	4 (2,1)
Tschechien	0	1 (1,4)	1 (0,5)

Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizu- mab (N=73)	Gesamt (N=188)
Türkei	7 (6,1)	0	7 (3,7)
Ukraine	0	5 (6,8)	5 (2,7)
Geografische Region, n (%)			
Ostasiatisch	65 (56,5)	35 (47,9)	100 (53,2)
Nicht-ostasiatisch	50 (43,5)	38 (52,1)	88 (46,8)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung (Monate)			
Anzahl der Patienten	114	73	187
Mittelwert (SD)	8,1 (21,9)	7,5 (17,4)	7,9 (20,2)
Median (Q1 - Q3)	1,5 (1,1 - 2,5)	1,4 (1,1 - 2,5)	1,5 (1,1 - 2,5)
Min - Max	0,2 - 125,0	0,2 - 101,8	0,2 - 125,0
Typ der pathologischen Erstdiagnose, n (%)			
Adenokarzinom	114 (99,1)	71 (97,3)	185 (98,4)
NSCLC, nicht näher bezeichnet	1 (0,9)	2 (2,7)	3 (1,6)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Erstdiagnose, n (%)			
Zytologisch	11 (9,6)	12 (16,4)	23 (12,2)
Histopathologisch	103 (89,6)	61 (83,6)	164 (87,2)
Fehlend	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Krankheitsstadium bei pathologischer Erstdiagnose, n (%)			
IA	6 (5,2)	0	6 (3,2)
IB	2 (1,7)	2 (2,7)	4 (2,1)
IIB	2 (1,7)	2 (2,7)	4 (2,1)
IIIA	2 (1,7)	7 (9,6)	9 (4,8)
IIIB	7 (6,1)	4 (5,5)	11 (5,9)
IVA	41 (35,7)	27 (37,0)	68 (36,2)
IVB	53 (46,1)	31 (42,5)	84 (44,7)
Fehlend	2 (1,7)	0	2 (1,1)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Diagnose zu Baseline, n (%)			
Zytologisch	8 (7,0)	10 (13,7)	18 (9,6)
Histopathologisch	107 (93,0)	63 (86,3)	170 (90,4)

Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizu- mab (N=73)	Gesamt (N=188)
Krankheitsstadium zu Baseline, n (%)			
IIIB	6 (5,2)	5 (6,8)	11 (5,9)
IIIC	0	1 (1,4)	1 (0,5)
IVA	44 (38,3)	33 (45,2)	77 (41,0)
IVB	65 (56,5)	34 (46,6)	99 (52,7)
PD-L1-Expression, n (%)			
Negativ	26 (22,6)	12 (16,4)	38 (20,2)
Negativ (TPS<1%)	26 (22,6)	9 (12,3)	35 (18,6)
Negativ	0	3 (4,1)	3 (1,6)
Positiv	49 (42,6)	34 (46,6)	83 (44,1)
Positiv (TPS>1%) ^a	8 (7,0)	6 (8,2)	14 (7,4)
Positiv (TPS 1-49%)	22 (19,1)	15 (20,5)	37 (19,7)
Positiv (TPS ≥50%)	19 (16,5)	13 (17,8)	32 (17,0)
Fehlend	40 (34,8)	27 (37,0)	67 (35,6)
RET-Testmethode, n (%)			
NGS	65 (56,5)	45 (61,6)	110 (58,5)
Polymerase-Kettenreaktion	50 (43,5)	28 (38,4)	78 (41,5)
RET-Probenart, n (%)			
Blut	9 (7,8)	10 (13,7)	19 (10,1)
Metastasiertes Tumorgewebe	42 (36,5)	22 (30,1)	64 (34,0)
Primäres Tumorgewebe	64 (55,7)	41 (56,2)	105 (55,9)
RET-Fusionsergebnis, n (%)			
Positiv	52 (45,2)	29 (39,7)	81 (43,1)
KIF5B-RET	50 (43,5)	36 (49,3)	86 (45,7)
CCDC6-RET	9 (7,8)	6 (8,2)	15 (8,0)
NCOA4-RET	0	1 (1,4)	1 (0,5)
KIF13A-RET	0	1 (1,4)	1 (0,5)
KIAA1549L-RET	1 (0,9)	0	1 (0,5)
KIAA1468-RET	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Andere ^b	2 (1,7)	0	2 (1,1)

Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizu- mab (N=73)	Gesamt (N=188)
Raucherstatus, n (%)			
Aktuell	4 (3,5)	2 (2,7)	6 (3,2)
Ehemals	39 (33,9)	21 (28,8)	60 (31,9)
Nie	72 (62,6)	50 (68,5)	122 (64,9)
Baseline ECOG, n (%)			
0	41 (35,7)	25 (34,2)	66 (35,1)
1	74 (64,3)	48 (65,8)	122 (64,9)
Vorhandensein von Hirnmetastasen (CRF), n (%)			
Nein/unbekannt	92 (80,0)	59 (80,8)	151 (80,3)
Ja	23 (20,0)	14 (19,2)	37 (19,7)
Datenschnitt: 01. Mai 2023			
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; CCDC6: Coiled-coil domain-containing protein 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention-to-treat; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score			
a: Ohne weitere Spezifizierung in TPS <50% oder TPS ≥50%			
b: Ein Patient kann mehrere RET-Tests dokumentiert haben.			

Tabelle 4-16: Begleitmedikation (>5%) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF

Wirkstoffklasse Preferred Term	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72) n (%)	Gesamt (N=187) n (%)
Patienten mit mindestens einer Medikation	114 (99,1)	72 (100,0)	186 (99,5)
Folsäure und Derivate	46 (40,4)	62 (86,1)	108 (58,1)
Folsäure	45 (39,5)	60 (83,3)	105 (56,5)
Glukokortikoide	33 (28,9)	68 (94,4)	101 (54,3)
Dexamethason	17 (14,9)	65 (90,3)	82 (44,1)
Methylprednisolon	9 (7,9)	7 (9,7)	16 (8,6)
Prednison	5 (4,4)	11 (15,3)	16 (8,6)

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

Wirkstoffklasse Preferred Term	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72) n (%)	Gesamt (N=187) n (%)
Vitamin B12 (Cyanocobalamin und Analoga)	27 (23,7)	70 (97,2)	97 (52,2)
Vitamin B12 (nicht näher bezeichnet)	10 (8,8)	43 (59,7)	53 (28,5)
Cyanocobalamin	11 (9,6)	18 (25,0)	29 (15,6)
Mecobalamin	4 (3,5)	6 (8,3)	10 (5,4)
Protonenpumpenhemmer	39 (34,2)	47 (65,3)	86 (46,2)
Omeprazol	15 (13,2)	21 (29,2)	36 (19,4)
Pantoprazol	13 (11,4)	12 (16,7)	25 (13,4)
Esomeprazol	7 (6,1)	11 (15,3)	18 (9,7)
Lansoprazol	4 (3,5)	11 (15,3)	15 (8,1)
Serotonin-(5HT3)-Antagonisten	4 (3,5)	60 (83,3)	64 (34,4)
Ondansetron	1 (0,9)	26 (36,1)	27 (14,5)
Palonosetron	1 (0,9)	23 (31,9)	24 (12,9)
Tropisetron	1 (0,9)	13 (18,1)	14 (7,5)
Granisetron	2 (1,8)	10 (13,9)	12 (6,5)
Anilide	36 (31,6)	21 (29,2)	57 (30,6)
Paracetamol	28 (24,6)	21 (29,2)	49 (26,3)
Dihydropyridin-Derivate	49 (43,0)	7 (9,7)	56 (30,1)
Amlodipin	31 (27,2)	5 (6,9)	36 (19,4)
Nifedipin	10 (8,8)	2 (2,8)	12 (6,5)
Nicht näher bezeichnete pflanzliche und traditionelle Arzneimittel	36 (31,6)	15 (20,8)	51 (27,4)
Nicht näher bezeichnete pflanzliche und traditionelle Arzneimittel	12 (10,5)	3 (4,2)	15 (8,1)
Lebertherapie	41 (36,0)	9 (12,5)	50 (26,9)
Glycyrrhizinsäure	23 (20,2)	3 (4,2)	26 (14,0)
Polyen-Phosphatidylcholin	21 (18,4)	0	21 (11,3)
Sulfonamide, einfach	27 (23,7)	13 (18,1)	40 (21,5)
Furosemid	23 (20,2)	8 (11,1)	31 (16,7)
Osmotisch wirkende Laxanzien	17 (14,9)	22 (30,6)	39 (21,0)
Lactulose	9 (7,9)	9 (12,5)	18 (9,7)
Prokinetika	8 (7,0)	31 (43,1)	39 (21,0)

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

Wirkstoffklasse Preferred Term	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72) n (%)	Gesamt (N=187) n (%)
Metoclopramid	5 (4,4)	24 (33,3)	29 (15,6)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker, einfach	30 (26,3)	6 (8,3)	36 (19,4)
Andere Immunstimulanzien	20 (17,5)	15 (20,8)	35 (18,8)
Leucogen	11 (9,6)	11 (15,3)	22 (11,8)
Glutathion	7 (6,1)	4 (5,6)	11 (5,9)
HMG-CoA-Reduktasehemmer	21 (18,4)	11 (15,3)	32 (17,2)
Atorvastatin	10 (8,8)	4 (5,6)	14 (7,5)
Propionsäurederivate	17 (14,9)	15 (20,8)	32 (17,2)
Ibuprofen	8 (7,0)	15 (20,8)	23 (12,4)
Beta-Blocker, selektiv	18 (15,8)	12 (16,7)	30 (16,1)
Bisoprolol	9 (7,9)	6 (8,3)	15 (8,1)
Metoprolol	9 (7,9)	4 (5,6)	13 (7,0)
HeparinGruppe	16 (14,0)	14 (19,4)	30 (16,1)
Enoxaparin	8 (7,0)	6 (8,3)	14 (7,5)
Andere Virusimpfstoffe	18 (15,8)	12 (16,7)	30 (16,1)
COVID-19-Impfstoff	18 (15,8)	12 (16,7)	30 (16,1)
Andere Antiemetika	2 (1,8)	27 (37,5)	29 (15,6)
Aprepitant	1 (0,9)	19 (26,4)	20 (10,8)
Benzodiazepin-Derivate	17 (14,9)	11 (15,3)	28 (15,1)
Koloniestimulierende Faktoren	7 (6,1)	21 (29,2)	28 (15,1)
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor	7 (6,1)	9 (12,5)	16 (8,6)
Natürliche Opiumalkaloide	13 (11,4)	14 (19,4)	27 (14,5)
Oxycodon	7 (6,1)	11 (15,3)	18 (9,7)
Morphin	7 (6,1)	4 (5,6)	11 (5,9)
H2-Rezeptorantagonisten	13 (11,4)	13 (18,1)	26 (14,0)
Famotidin	9 (7,9)	9 (12,5)	18 (9,7)
Antiprokinetika	19 (16,7)	5 (6,9)	24 (12,9)
Loperamid	19 (16,7)	5 (6,9)	24 (12,9)
Direkte Faktor-Xa-Hemmer	17 (14,9)	7 (9,7)	24 (12,9)
Rivaroxaban	15 (13,2)	2 (2,8)	17 (9,1)
Elektrolytlösungen	10 (8,8)	14 (19,4)	24 (12,9)

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

Wirkstoffklasse Preferred Term	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72) n (%)	Gesamt (N=187) n (%)
Natriumchlorid	4 (3,5)	8 (11,1)	12 (6,5)
Bisphosphonate	16 (14,0)	7 (9,7)	23 (12,4)
Ibandronsäure	6 (5,3)	5 (6,9)	11 (5,9)
Zoledronsäure	8 (7,0)	2 (2,8)	10 (5,4)
Kombinationen und Komplexe aus Aluminium-, Calcium- und Magnesiumverbindungen	15 (13,2)	8 (11,1)	23 (12,4)
Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	11 (9,6)	11 (15,3)	22 (11,8)
Loratadin	7 (6,1)	4 (5,6)	11 (5,9)
Fluorchinolone	12 (10,5)	9 (12,5)	21 (11,3)
Levofloxacin	4 (3,5)	8 (11,1)	12 (6,5)
ACE-Hemmer, einfach	13 (11,4)	7 (9,7)	20 (10,8)
Ramipril	6 (5,3)	4 (5,6)	10 (5,4)
Opiumalkaloide und Derivate	10 (8,8)	10 (13,9)	20 (10,8)
Antidote	16 (14,0)	3 (4,2)	19 (10,2)
Glutathion	14 (12,3)	3 (4,2)	17 (9,1)
Opioide in Kombination mit Nicht-Opioide-Analgetika	12 (10,5)	7 (9,7)	19 (10,2)
Cephalosporine der dritten Generation	16 (14,0)	3 (4,2)	19 (10,2)
Schilddrüsenhormone	13 (11,4)	6 (8,3)	19 (10,2)
Levothyroxin	12 (10,5)	6 (8,3)	18 (9,7)
Potente Kortikosteroide (Gruppe III)	11 (9,6)	7 (9,7)	18 (9,7)
Andere einfache Vitaminpräparate	10 (8,8)	8 (11,1)	18 (9,7)
Pyridoxin (Vitamin B6)	9 (7,9)	6 (8,3)	15 (8,1)
Lösungen zur Beeinflussung des Elektrolytgleichgewichts	10 (8,8)	8 (11,1)	18 (9,7)
Galle- und Lebertherapie	15 (13,2)	2 (2,8)	17 (9,1)
Bicyclol	15 (13,2)	2 (2,8)	17 (9,1)
Penizillin-Kombinationen inkl. Beta-Lactamase-Hemmer	8 (7,0)	9 (12,5)	17 (9,1)
Amoxicillin; Clavulansäure	6 (5,3)	8 (11,1)	14 (7,5)
Antidiarrhoische Mikroorganismen	11 (9,6)	5 (6,9)	16 (8,6)

Wirkstoffklasse Preferred Term	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72) n (%)	Gesamt (N=187) n (%)
Biguanide	5 (4,4)	11 (15,3)	16 (8,6)
Metformin	5 (4,4)	11 (15,3)	16 (8,6)
Kontaktlaxanzien	7 (6,1)	9 (12,5)	16 (8,6)
Mukolytika	9 (7,9)	7 (9,7)	16 (8,6)
Ascorbinsäure (Vitamin C), einfach	11 (9,6)	4 (5,6)	15 (8,1)
Ascorbinsäure	11 (9,6)	4 (5,6)	15 (8,1)
Piperazin-Derivate	10 (8,8)	5 (6,9)	15 (8,1)
Cephalosporine der zweiten Generation	12 (10,5)	3 (4,2)	15 (8,1)
Cefuroxim	8 (7,0)	3 (4,2)	11 (5,9)
Lösungen für parenterale Ernährung	8 (7,0)	7 (9,7)	15 (8,1)
Essigsäurederivate und verwandte Substanzen	9 (7,9)	5 (6,9)	14 (7,5)
Antiinfektiva und Antiseptika zur lokalen oralen Anwendung	7 (6,1)	7 (9,7)	14 (7,5)
Gallensäuren und Derivate	13 (11,4)	1 (1,4)	14 (7,5)
Ursodesoxycholsäure	13 (11,4)	1 (1,4)	14 (7,5)
Vitamin D und Analoga	12 (10,5)	2 (2,8)	14 (7,5)
Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten	9 (7,9)	4 (5,6)	13 (7,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Calciumkanalblocker	11 (9,6)	2 (2,8)	13 (7,0)
Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Diuretika	13 (11,4)	0	13 (7,0)
Calcium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen Arzneimitteln	9 (7,9)	4 (5,6)	13 (7,0)
Andere Hautschutzmittel und Schutzpräparate	6 (5,3)	7 (9,7)	13 (7,0)
Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin	10 (8,8)	3 (4,2)	13 (7,0)
Acetylsalicylsäure	8 (7,0)	3 (4,2)	11 (5,9)
Magnesium	3 (2,6)	9 (12,5)	12 (6,5)
Andere Analgetika und Antipyretika	7 (6,1)	5 (6,9)	12 (6,5)
Andere Mittel für peptische Ulzera und gastroösophagealen Reflux	10 (8,8)	2 (2,8)	12 (6,5)
Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum	10 (8,8)	2 (2,8)	12 (6,5)
Amoxicillin	8 (7,0)	2 (2,8)	10 (5,4)

Wirkstoffklasse Preferred Term	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72) n (%)	Gesamt (N=187) n (%)
Pyrazolone	8 (7,0)	4 (5,6)	12 (6,5)
Metamizol	8 (7,0)	4 (5,6)	12 (6,5)
Aminosäuren und Derivate	8 (7,0)	3 (4,2)	11 (5,9)
Antiemetika und Antinausea-Mittel	4 (3,5)	7 (9,7)	11 (5,9)
Metoclopramid	4 (3,5)	7 (9,7)	11 (5,9)
Opiumderivate und Expektoranzien	6 (5,3)	5 (6,9)	11 (5,9)
Andere Mittel, die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	5 (4,4)	6 (8,3)	11 (5,9)
Denosumab	5 (4,4)	6 (8,3)	11 (5,9)
Andere Opioide	5 (4,4)	6 (8,3)	11 (5,9)
Tramadol	5 (4,4)	5 (6,9)	10 (5,4)
Andere systemische Hämostatika	5 (4,4)	6 (8,3)	11 (5,9)
Aldosteron-Antagonisten	8 (7,0)	2 (2,8)	10 (5,4)
Aminosäuren	6 (5,3)	4 (5,6)	10 (5,4)
Kalium	5 (4,4)	5 (6,9)	10 (5,4)

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht \geq 50 kg).
Abkürzungen: 5HT3-Antagonisten; 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonisten; ACE: Angiotensin Converting Enzyme;
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; kg: Kilogramm; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PS: Performance Status RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Nur Begleitmedikationen, die von mehr als 5% der Patienten eingenommen wurden, werden angezeigt

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=73) n (%)	Gesamt (N=188) n (%)
Randomisiert, aber nie behandelt	0	1 (1,4)	1 (0,5)
Grund für den Abbruch			
Abbruch auf Wunsch des Patienten	0	1 (1,4)	1 (0,5)
Behandelt	115 (100,0)	72 (98,6)	187 (99,5)

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

	Selpercatinib (N=115) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=73) n (%)	Gesamt (N=188) n (%)
In Behandlung ^a	67 (58,3)	27 (37,0)	94 (50,0)
Nicht in Behandlung ^a	48 (41,7)	45 (61,6)	93 (49,5)
Grund für den Behandlungsabbruch			
Abbruch auf Wunsch des Patienten	3 (2,6)	6 (8,2)	9 (4,8)
Entscheidung des Arztes	2 (1,7)	5 (6,8)	7 (3,7)
Krankheitsprogress	30 (26,1)	32 (43,8)	62 (33,0)
Non-Compliance With Study Drug	1 (0,9)	0	1 (0,5)
Tod	6 (5,2)	0	6 (3,2)
Unerwünschtes Ereignis	6 (5,2)	2 (2,7)	8 (4,3)
Follow-up nach Abbruch der Behandlung ^{a,b}			
Nein	10 (8,7)	6 (8,2)	16 (8,5)
Ja	38 (33,0)	40 (54,8)	78 (41,5)
Follow-up nach Abbruch der Behandlung laufend ^{a,b}	18 (15,7)	28 (38,4)	46 (24,5)
Follow-up - Erhebung gemäß Protokoll	5 (4,3)	23 (31,5)	28 (14,9)
Follow-up - nur Erhebung des Überlebensstatus	13 (11,3)	5 (6,8)	18 (9,6)
Follow-up nach Abbruch der Behandlung beendet ^{a,b}	20 (17,4)	12 (16,4)	32 (17,0)
Gründe für Beendigung des Follow-up nach Abbruch der Behandlung			
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (1,7)	1 (1,4)	3 (1,6)
Lost-to-follow-up	2 (1,7)	0	2 (1,1)
Tod	16 (13,9)	11 (15,1)	27 (14,4)
Datenschnitt: 01. Mai 2023			
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			
Die Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch kann eine Crossover-Periode beinhalten.			
a: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Mai 2023.			
b: Umfasst sowohl Patienten, die die Behandlung beendet haben, als auch Patienten, die randomisiert, aber nie behandelt wurden.			

Tabelle 4-18: Crossover Rate – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=73) n (%)
Patienten mit Crossover zu Selpercatinib	32 (43,8)
Datenschnitt: 01. Mai 2023	
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4-19: Behandlungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72)				
		Selpercatinib	Carboplatin	Cisplatin	Pembro- lizumab	Pemetrexed
Dauer der Therapie (Monate)						
n	115	62	12	72	72	72
Median	16,8	2,8	2,8	11,0	7,4	11,2
Q1 - Q3	10,8 - 23,9	2,8 - 3,0	2,4 - 2,9	5,1 - 17,2	4,6 - 14,1	6,8 - 17,2
Min - Max	0,2 - 36,1	0,7 - 3,5	1,4 - 3,4	0,7 - 27,4	0,7 - 29,3	0,7 - 29,3
MW	16,8	2,7	2,7	11,8	10,0	12,2
SD	8,2	0,6	0,5	7,5	7,1	7,5
Anzahl der Therapiezyklen pro Patient^a						
n	115	62	12	72	72	72
Median	21,0	4,0	4,0	14,0	10,5	15,0
Q1 - Q3	13,0 - 30,0	4,0 - 4,0	3,0 - 4,0	7,0 - 23,5	6,5 - 19,5	9,0 - 23,5
Min - Max	1,0 - 49,0	1,0 - 4,0	2,0 - 4,0	1,0 - 35,0	1,0 - 38,0	1,0 - 38,0
MW	21,1	3,9	3,6	16,1	13,6	16,6
SD	11,0	0,5	0,7	10,3	9,5	10,3
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥ 50 kg).						
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PS: Performance Status Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung						
a: Patient gilt als behandelt in einem Therapiezyklus, wenn er mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hat.						

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Endpunkt Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=73)
Gesamtüberleben		
Median [95%-KI]	21,19 [19,22; 22,57]	21,85 [17,18; 23,23]
Q1; Q3	15,80; 24,41	14,26; 26,68
Progressionsfreies Überleben (BICR-Beurteilung)		
Median [95%-KI]	19,42 [16,66; 21,45]	18,86 [14,06; 22,34]
Q1; Q3	13,77; 22,34	11,17; 22,47
EORTC QLQ-C30		
Median (Min; Max)	14,28 (0,07; 30,69)	9,72 (0,07; 28,19)
Q1; Q3	8,26; 20,88	4,30; 13,96
NSCLC-SAQ		
Median (Min; Max)	14,24 (0,03; 30,69)	10,43 (0,53; 28,81)
Q1; Q3	8,57; 21,03	4,32; 16,21
EQ-5D VAS		
Median (Min; Max)	14,28 (0,07; 30,69)	9,72 (0,07; 28,19)
Q1; Q3	8,26; 20,88	4,30; 13,96
FACT-GP5		
Median (Min; Max)	14,24 (0,03; 30,69)	10,43 (0,53; 28,81)
Q1; Q3	8,57; 21,03	4,32; 16,21
PRO-CTCAE		
Median (Min; Max)	15,67 (0,03; 35,68)	10,38 (0,03; 28,55)
Q1; Q3	10,38; 21,88	4,17; 16,62
Datenschnitt: 01. Mai 2023		
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PRO: Patient Reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala		
Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik berechnet.		
Die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte wurden vom Tag der Randomisierung bis zur letzten auswertbaren Messung bis zur Zensierung (Todesdatum, letzter Behandlungstag, Datum der Progression) bestimmt.		
Die Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung deskriptiv beschrieben.		

Tabelle 4-21: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab

Endpunkt Merkmal	Selpercatinib (N=107)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=62)
ZNS-Progression bzw. erstes Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung)		
Median [95%-KI]	13,96 [11,27; 16,62]	11,10 [9,26; 13,80]
Q1; Q3	7,06; 19,45	6,74; 16,59
Datenschnitt: 01. Mai 2023 Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem Die Beobachtungsdauer für ZNS-Progression bzw. erstes Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt.		

Tabelle 4-22: Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Endpunkt Merkmal	Selpercatinib (N=115)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=72)
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	16,39 (0,16; 35,84)	11,40 (2,07; 28,94)
Q1; Q3	11,07; 23,00	7,59; 18,55
Datenschnitt: 01. Mai 2023 Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.		

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.

LIBRETTO-431 – Studienbeschreibung

Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-431 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie zum Vergleich von Selpercatinib gegen platinbasierte Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden vs. unbekannt) und Entscheidung des Prüfers für eine Behandlung mit vs. ohne Pembrolizumab. Die Behandlungsabsicht muss vor der Randomisierung festgelegt worden sein. Der Anteil der Patienten, die nach Einschätzung des Prüfers ohne Pembrolizumab behandelt werden sollten, ist auf 20% beschränkt.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf Selpercatinib oder auf den Vergleichsarm randomisiert. Es wurden 261 Patienten randomisiert: 159 Patienten wurden dem Selpercatinib-Arm und 102 Patienten dem Vergleichsarm (platinbasierte Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab) zugeteilt. Diese 261 Patienten bilden die ITT-Population ab. Von diesen handelt es sich bei 212 Patienten um solche, bei denen der Prüfarzt im Vorfeld die Absicht festgehalten hatte, im Falle einer Zuordnung in den Kontrollarm Pembrolizumab zu verabreichen. Diese 212 Patienten bilden die ITT-Pembrolizumab-Population ab.

Die Behandlung erfolgte in 21-tägigen Zyklen. Selpercatinib (160 mg) wurde zweimal täglich oral eingenommen. Als Vergleichstherapie erhielten die Patienten für vier Zyklen alle drei Wochen eine platinbasierte Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin AUC 5 (maximale Dosierung 750 mg) oder Cisplatin (75 mg/m²), sowie kontinuierlich alle drei Wochen Pemetrexed (500 mg/m²). Patienten, die vom Prüfarzt vor der Randomisierung dafür vorgesehen waren, erhielten zusätzlich alle drei Wochen für bis zu 35 Zyklen Pembrolizumab (200 mg).

Die Behandlung erfolgte jeweils bis zum Krankheitsprogress, unakzeptabler Toxizität, Rückzug der Zustimmung oder Tod. Patienten aus dem Vergleichsarm hatten die Möglichkeit nach einer durch das BICR bestätigten Krankheitsprogression und entsprechender Eignung mit Selpercatinib behandelt zu werden.

Das Ende der Studie ist definiert als das Datum der letzten Visite des letzten Patienten oder des letzten geplanten Behandlungsschritts, der in den Schedule of Activities für den letzten Patienten aufgeführt ist.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die sekundären Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens,

patientenberichtete Symptomatik, körperliche Funktionsfähigkeit, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-431 liegen drei Datenschnitte vor.

Am 01. Mai 2023 erfolgte der Datenschnitt für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 43,8% der Patienten aus dem Kontrollarm ein Crossover in den Selpercatinib-Arm.

Am 01. Mai 2024 erfolgte ein weiterer, post hoc von der FDA angeforderter Datenschnitt. Und am 08. Mai 2024 erfolgte der Datenschnitt für das jährliche Sicherheitsupdate (PSUR). Zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 58,9% der Patienten aus dem Kontrollarm ein Crossover in den Selpercatinib-Arm.

Aufgrund der Vollständigkeit der Analysen und der höheren Crossover-Rate in den späteren Datenschnitten wird in diesem Dossier der Datenschnitt vom 01. Mai 2023 für die Ableitung des Zusatznutzens als relevant erachtet und in Abschnitt 4.3 dargestellt. Ergänzende Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 01. Mai 2024 und für die Sicherheitsendpunkte zum Datenschnitt vom 08. Mai 2024 finden sich in Anhang 4-G.

Studienpopulation

In diesem Dossier wird die mITT-Pembrolizumab-Population dargestellt. Die ITT-Pembrolizumab-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit der Absicht des Prüfarztes, Pembrolizumab zu verabreichen, falls sie dem Kontrollarm zugeteilt werden. Für die mITT-Pembrolizumab-Population werden zudem alle Patienten mit einem ECOG PS 2 und einem Gewicht von unter 50 kg ausgeschlossen. Die Patienten werden gemäß der Behandlungsgruppe ausgewertet, der sie zugeordnet wurden, unabhängig davon, welche tatsächliche Behandlung sie erhalten haben.

Patientencharakteristika

Das mediane Alter lag im Selpercatinib-Arm bei 59,0 Jahren und im Vergleichsarm bei 61,0 Jahren. Der Großteil der Patienten (66,1% bzw. 61,6%) waren unter 65 Jahren alt. Im Selpercatinib-Arm waren 53,0% der Patienten männlich und 57,4% asiatischer Abstammung. Im Vergleichsarm waren 46,6% der Patienten männlich und 50,7% asiatischer Abstammung. Insgesamt war die Verteilung der Patienten über die Länder im Selpercatinib-Arm und im Vergleichsarm vergleichbar.

Die mediane Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung war mit 1,5 Monaten im Selpercatinib-Arm und 1,4 Monaten im Vergleichsarm nahezu identisch. Die meisten Patienten wiesen ein Adenokarzinom als Typ der pathologischen Erstdiagnose auf (99,1% bzw. 97,3%) und hatten das Krankheitsstadium zu Baseline IVB (56,5% vs. 46,6%) gefolgt von IVA (38,3% vs. 45,2%). Im Selpercatinib-Arm wiesen 64,3% und im Vergleichsarm 65,8% der Patienten einen ECOG PS von 1 auf. Die Erstdiagnose erfolgte sowohl im Selpercatinib-Arm (89,6%) als auch im Vergleichsarm (83,6%) zum größten Teil

histopathologisch. Der Großteil der Patienten wies (42,6% vs. 46,6%) eine positive PD-L1-Expression auf.

Für die RET-Testung stammte die Probenart im Selpercatinib- und im Vergleichsarm überwiegend aus primärem (55,7% bzw. 56,2%) oder metastasiertem (36,5% bzw. 30,1%) Tumorgewebe. Next Generation Sequencing (NGS) war mit 56,5% im Selpercatinib-Arm und mit 61,6% im Vergleichsarm die meist durchgeführte RET-Testmethode. Im Selpercatinib-Arm wiesen 43,5% und im Vergleichsarm 49,3% ein KIF5B-RET Fusionsergebnis auf.

Im Selpercatinib-Arm war der Großteil der Patienten kein Raucher (62,6% bzw. 68,5%) gefolgt von ehemaligen Rauchern (33,9% vs. 28,8%).

Patientendisposition

Insgesamt wurden 115 Patienten in den Behandlungsarm mit Selpercatinib und 73 Patienten in den Vergleichsarm mit Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab randomisiert. Von den randomisierten Patienten erhielt ein Patient im Vergleichsarm auf eigenen Wunsch kein Studienmedikament. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 58,3% der Patienten im Selpercatinib-Arm und 37,0% der Patienten im Vergleichsarm unter Behandlung. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war in beiden Behandlungsarmen ein Krankheitsprogress (26,1% bzw. 43,8%) gefolgt von Abbruch auf Wunsch des Patienten (2,6% bzw. 8,2%), unerwünschtes Ereignis (5,2% bzw. 2,7%) und Entscheidung des Arztes (1,7% bzw. 6,8%).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Dauer der Therapie ist im Selpercatinib-Arm im Median 16,8 Monate und im Vergleichsarm 11,2 Monate.

Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte Gesamtüberleben war mit 21 bzw. 22 Monaten nahezu identisch zwischen den Studienarmen. Auch für den Endpunkt progressionsfreies Überleben unterschieden sich die Beobachtungsdauern mit jeweils 19 Monaten kaum zwischen den Behandlungsarmen. Für die weiteren Endpunkte war die Beobachtungsdauer im Selpercatinib jeweils länger als im Vergleichsarm.

Begleitmedikation

In der mSAF-Population bekamen im Selpercatinib-Arm 114 von 115 Patienten (99,1%) und im Vergleichsarm 72 von 72 Patienten (100,0%) eine Begleitmedikation verabreicht (siehe Tabelle 4-16). Begleitmedikationen, die im Selpercatinib-Arm häufiger gegeben wurden, dienen der Reduktion von typischen Nebenwirkungen. Beispielsweise wirken Amlodipin und Angiotensinrezeptorblocker der Blutdrucksteigerung durch RET-Inhibitoren entgegen, Faktor-Xa-Inhibitoren verringern das durch RET-Inhibitoren erhöhte Thromboserisiko, und Antipropulsiva wie Loperamid dienen der Behandlung von Diarrhö, einer typischen Nebenwirkung von Thyrosinkinase-Inhibitoren. Im Vergleichsarm wurden Folsäure und Vitamin B12 häufiger gegeben, die gemäß Fachinformation zur Reduktion der Toxizität von Pemetrexed gegeben werden müssen [67], außerdem Glukokortikoide, die bei Chemotherapie häufig zur Antiemese und Hypersensitivitätsprophylaxe und bei Pemetrexed auch zur Hautausschlagsprophylaxe gegeben werden. Ebenfalls im Vergleichsarm erhöht waren Mittel

zur Behandlung der durch Chemotherapie und Steroidgabe verursachten gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie z. B. Protonenpumpenhemmer und 5-HT₃-Antagonisten, sowie zur Behandlung der für Chemotherapie typischen Hämatotoxizität (Koloniestimulierende Faktoren, Erythropoetin). Auch Metformin zur Behandlung steroidinduzierter Hyperglykämie wurde im Vergleichsarm häufiger gegeben.

Informationen zu vorangegangenen Krebstherapien und nachfolgenden Antitumor-Therapien sind in Anhang 4-G zu finden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ergibt sich insbesondere aus der Strukturgleichheit der Patientencharakteristika der Studienpopulation mit den entsprechenden Patienten im Anwendungsgebiet in der Routineversorgung in Deutschland.

Während das NSCLC generell bei Männern deutlich häufiger auftritt [68], liegt der Anteil von Frauen beim NSCLC mit RET-Fusion bei über 50% [69]. In der mITT-Pembrolizumab-Population der Studie LIBRETTO-431 ist der Anteil von Frauen und Männern ausgeglichen. Das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC und RET-Fusion (61 Jahre) bzw. das mediane Alter beim Start einer systemischen Therapie (62 Jahre) [70, 71] entsprechen dem medianen Alter der Patienten der mITT-Pembrolizumab-Population der Studie LIBRETTO-431 (60 Jahre). Der Anteil an Nierauchern in der mITT-Pembrolizumab-Population der Studie LIBRETTO-431 ist mit 64,9% deutlich höher als bei NSCLC-Patienten insgesamt mit 11,9% [72]; ein hoher Anteil an Nierauchern ist typisch für NSCLC-Patienten mit RET-Fusion. RET-Fusionen treten bei Adenokarzinomen der Lunge deutlich häufiger auf als bei anderen Histologien [70, 71], auch in der mITT-Pembrolizumab-Population der Studie LIBRETTO-431 überwiegt das Adenokarzinom (98,4%).

Bei der Studie LIBRETTO-431 handelt es sich um eine internationale Studie, die neben Patienten in deutschen Zentren auch Patienten aus Zentren in mehreren europäischen Ländern einschließt (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien). 42,4% der Patienten sind kaukasischer Abstammung. In den Subgruppenanalysen nach geografischer Region und nach ethnischer Zugehörigkeit zeigen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Darüber hinaus entspricht der Behandlungsmodus des Vergleichsarms mit platinbasierter Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab den aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen [5] und bildet somit die Versorgungssituation in Deutschland realistisch ab.

Zusammenfassend konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Daher sind die beobachteten Effekte von Selpercatinib im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab in einer entsprechenden Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung zu erwarten.

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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBRETTO-431	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

LIBRETTO-431

Die Studie LIBRETTO-431 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase 3 Studie zum Vergleich von Selpercatinib mit dem Vergleichsarm (platinbasierte Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines (computergestützten) interaktiven Web-basierten Dialogsystems (Interactive Web-Response System, IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Stratifizierungsfaktoren waren geografische Region (Ost-Asien vs. nicht-Ost-Asien), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden vs. unbekannt) und Entscheidung des Prüfers für eine Behandlung mit vs. ohne Pembrolizumab. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren nicht verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Die Auswertung erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auf Studienebene ergeben sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie LIBRETTO-431 insgesamt als niedrig bewertet.

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

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Unerwünschte Ereignisse ^d
LIBRETTO-431	ja	ja	ja	ja
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Gesamtüberleben</p> <p>b: Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, ZNS-Metastasen, patientenberichtete Symptomatik, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>c: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionale Skalen des EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ</p> <p>d: Jegliche UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), jegliche SUE, Behandlungsabbruch aufgrund von UE, UE nach SOC und PT, FACT-GP5, PRO-CTCAE</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem Tod des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren oder Lost-to-follow-up waren, wurden zensiert. Das Zensierungsdatum entspricht dem Datum des letzten Kontaktes (letztes bekanntes Datum, an dem der Patient am Leben war).</p> <p>Das Gesamtüberleben wird zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Die Stratifizierungsvariablen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet.</p> <p>Die Überlebensraten (6 Monate, 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate, 30 Monate nach Behandlungsbeginn) werden mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet.</p> <p>Das Gesamtüberleben wird für die Patienten in der mITT-Pembrolizumab-Population bestimmt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; vs.: versus</p>	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-431. Bei der Studie LIBRETTO-431 handelt es sich um eine offene Studie, der Endpunkterheber war demnach nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet, weshalb von keiner Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen wird. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können, entstehen durch die Möglichkeit, dass Patienten aus dem Vergleichsarm nach einer durch das BICR bestätigten Krankheitsprogression und entsprechender Eignung mit Selpercatinib behandelt werden können.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben daher als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Gesamtüberleben					
mITT- Pembrolizumab	22/115 (19,1)	NE [NE; NE]	11/73 (15,1)	NE [NE; NE]	1,16 [0,56; 2,42] 0,684
Überlebensraten^{c,d} in % [95%-KI]					
≥6 Monate	95,7 [89,87; 98,17]		98,6 [90,55; 99,80]		
≥12 Monate	93,9 [87,61; 97,04]		89,7 [79,54; 94,95]		
≥18 Monate	82,8 [73,68; 89,05]		81,8 [69,21; 89,66]		
≥24 Monate	74,6 [63,31; 82,83]		81,8 [69,21; 89,66]		
≥30 Monate	74,6 [63,31; 82,83]		81,8 [69,21; 89,66]		

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.:versus					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
c: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.					
d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet.					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

In der mITT-Pembrolizumab-Population verstarben im Studienverlauf 22 Patienten (19,1%) im Selpercatinib-Arm und 11 Patienten (15,1%) im Vergleichsarm. Die Überlebensraten sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,16 [0,56; 2,42], p=0,684).

Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 2 dargestellt.

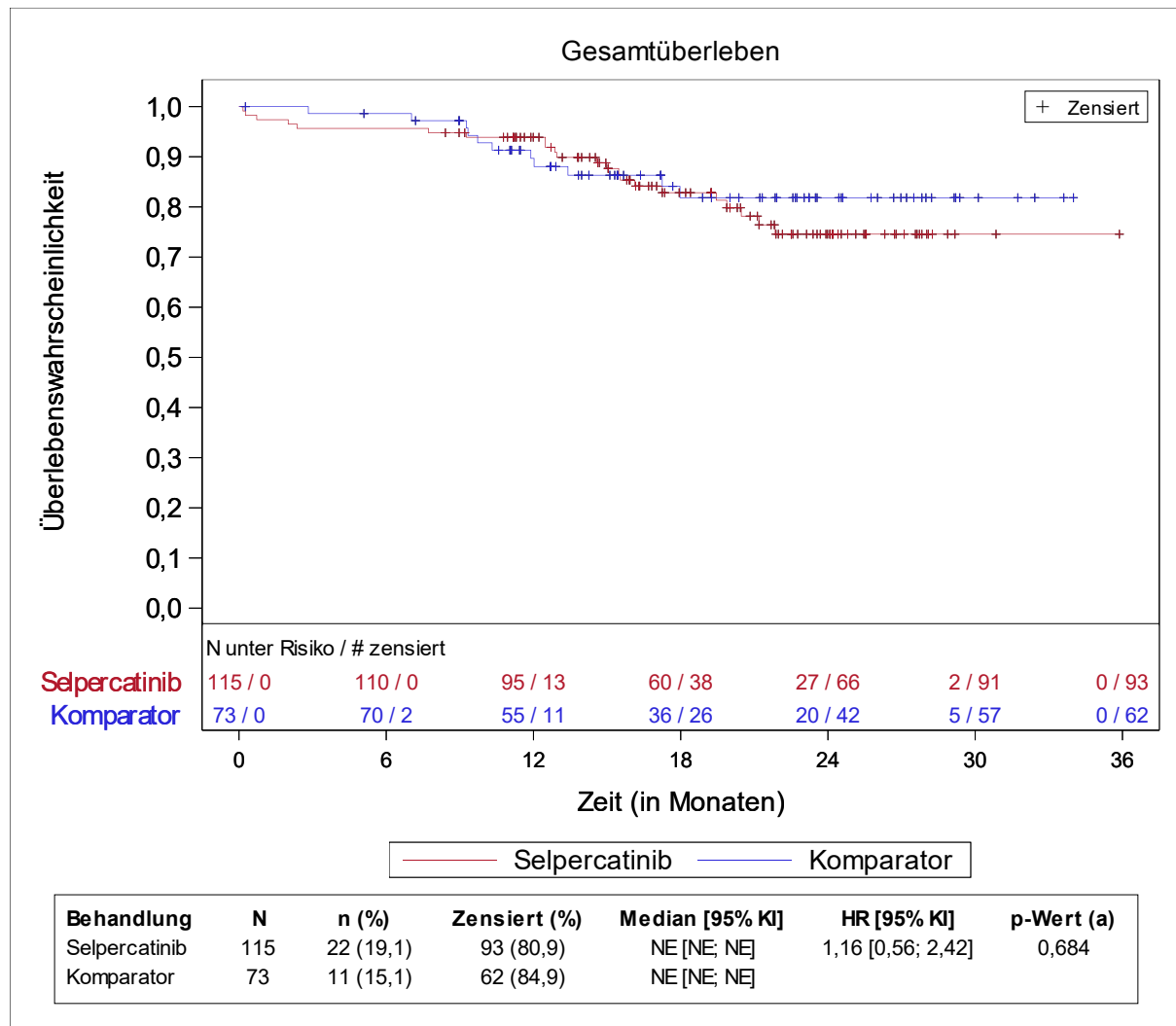


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab.

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem ersten dokumentierten Krankheitsprogress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Für die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wird der Krankheitsprogress durch ein BICR nach RECIST Version 1.1 bestimmt.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST Version 1.1 werden zum Screening durchgeführt und danach zu Woche 6 (± 7 Tage) und zu Woche 12 (± 7 Tage), anschließend alle 9 Wochen (± 7 Tage) für die ersten 48 Wochen nach Tag 1 des ersten Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage).</p> <p>Im Fall folgender Ereignisse wird ein Patient für das progressionsfreie Überleben zum jeweiligen Zeitpunkt zensiert, je nachdem was zuerst auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Tumorbewertung zu Baseline verfügbar • Keine adäquate Tumorbewertung nach Baseline verfügbar und Tod nach 2 Scan-Intervallen nach Randomisierung • Anschließende Antikrebstherapie • Patient verstirbt oder dokumentierter Progress nach BICR nach ≥ 2 konsekutiv fehlenden Tumorbewertungen nach der letzten adäquaten Tumorbewertung oder Randomisierung, je nachdem, welcher Zeitpunkt später eintritt. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. <p>Das progressionsfreie Überleben wird zwischen den Behandlungsrmen mit Hilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Die Stratifizierungsvariablen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 2-seitigen 95%-KI bestimmt.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird für die Patienten in der mITT-Pembrolizumab-Population bestimmt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
<p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; vs.: versus</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben nach BICR ist der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431. Das progressionsfreie Überleben wurde durch ein BICR nach RECIST Version 1.1 bestimmt, womit der Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet ist. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Progressionsfreies Überleben (BICR-Beurteilung)					
mITT- Pembrolizumab	45/115 (39,1)	24,8 [16,82; NE]	41/73 (56,2)	13,8 [9,26; 19,29]	0,54 [0,35; 0,83] 0,005
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus.					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

In der mITT-Pembrolizumab-Population zeigte sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib gegenüber der Therapie im Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,005). Dies entspricht einer Reduktion des Progressions- und Sterberisikos durch Selpercatinib um etwa 46% gegenüber der Therapie im Vergleichsarm. Im Vergleichsarm lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,8 Monaten, im Selpercatinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben mit 24,8 Monaten fast doppelt so lang.

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

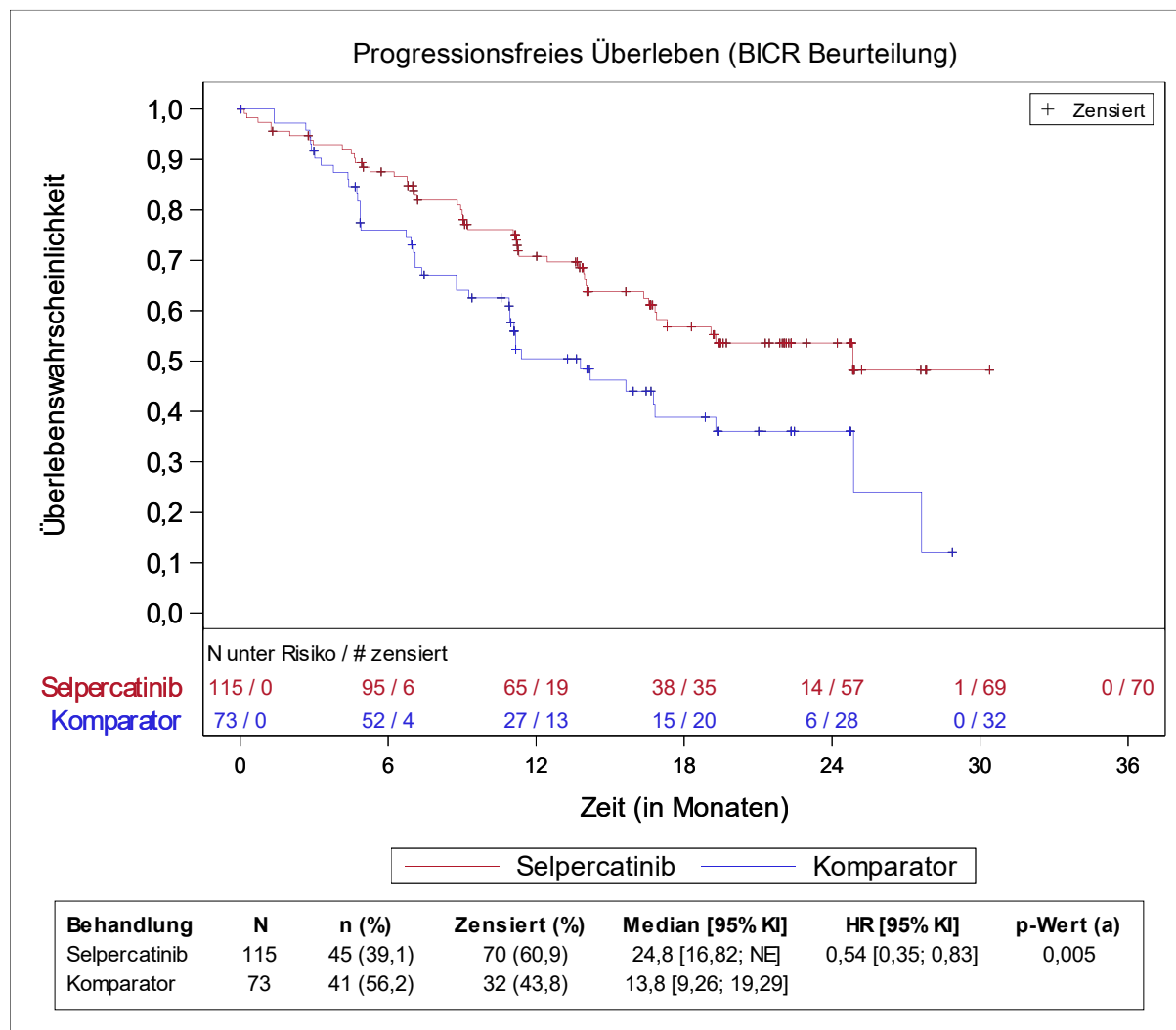


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab
Datenschnitt: 01. Mai 2023.

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.:versus.

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab.

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Tumoransprechen (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST Version 1.1 erhoben und anhand der Gesamtansprechrates und der Dauer des Ansprechens bewertet.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST Version 1.1 werden zum Screening durchgeführt und danach zu Woche 6 (± 7 Tage) und zu Woche 12 (± 7 Tage), anschließend alle 9 Wochen (± 7 Tage) für die ersten 48 Wochen nach Tag 1 des ersten Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage).</p> <p>Im Folgenden werden die einzelnen Variablen zum Tumoransprechen beschrieben:</p> <p><u>Gesamtansprechrates</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das beste Gesamtansprechen wird durch eine Reihe an Erhebungen des Tumoransprechens bestimmt. Zwei objektive Feststellungen einer CR vor Krankheitsprogress sind notwendig für ein CR als bestes Gesamtansprechen. Zwei Feststellungen eines PR oder besser vor Krankheitsprogress, welche nicht für ein CR qualifizieren, sind notwendig für ein PR als bestes Gesamtansprechen. Das zweite objektive Tumoransprechen muss innerhalb von 28 Tagen nach dem ersten Ansprechen erfolgen, Tumorbewertungen nach dem Beginn einer weiteren Antikrebsbehandlung werden nicht für das beste Gesamtansprechen berücksichtigt. Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline werden als non-Responder gewertet.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden die binären Effektschätzer Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem 95%-KI und der p-Wert aus einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test dargestellt, der nach den Randomisierungsstrata stratifiziert ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens wird für Patienten mit einem bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn des bestätigten CR oder PR (je nachdem, welches früher auftritt) und einem Rezidiv, einem dokumentierten objektiven Krankheitsprogress (gemäß RECIST Version 1.1) oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Fehlen eines dokumentierten Fortschreitens oder Wiederauftretens der Krankheit.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wird mit einem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen. Die Stratifizierungsvariablen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die mediane Dauer des Ansprechens wird deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 2-seitigen 95%-KI bestimmt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>

Studie	Operationalisierung
	Das Tumoransprechen wird für die Patienten in der mITT-Pembrolizumab-Population bestimmt.
Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplettes Ansprechen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; OR: Odds Ratio; PR: Partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; vs.: versus	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Tumoransprechen in der Studie LIBRETTO-431 wurde mittels des besten Gesamtansprechens und der Dauer des Ansprechens ausgewertet. Die Bewertung des Tumoransprechens wurde durch ein BICR nach den RECIST-Kriterien, Version 1.1 bestimmt.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

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.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtansprechrates (bestätigt, BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+ Pembrolizumab	Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Gesamtansprechrates (bestätigt, BICR-Beurteilung)					
mITT- Pembrolizumab	99/115 (86,1)	51/73 (69,9)	1,24 [1,05; 1,47] 0,008	2,61 [1,27; 5,39] 0,008	16,52 [4,11; 28,92] 0,008
Bestes Gesamtansprechen					
mITT- Pembrolizumab					
CR	8 (7,0)	4 (5,5)			
PR	91 (79,1)	47 (64,4)			
SD	9 (7,8)	17 (23,3)			
PD	2 (1,7)	3 (4,1)			
NB	5 (4,3)	2 (2,7)			
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Komplettes Ansprechen; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NB: Nicht bewertet; OR: Odds Ratio; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Stabile Erkrankung vs.:versus					
a: Aus dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
Die Statistik wurde mit einem stratifizierten Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung)					
mITT- Pembrolizumab	33/99 (33,3)	24,2 [15,93; NE]	26/51 (51,0)	12,7 [9,59; 23,26]	0,44 [0,26; 0,76] 0,002
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus.					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

In der mITT-Pembrolizumab-Population zeigte sich für die Gesamtansprechrates ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib gegenüber der Therapie im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 1,24 [1,05; 1,47], p=0,008). Im Selpercatinib-Arm erreichten 86,1% der Patienten ein Gesamtansprechen, im Vergleichsarm waren es 69,9%. Im Selpercatinib-Arm lag ein partielles Ansprechen deutlich häufiger vor als im Vergleichsarm (79,1% vs. 64,4%).

Für die Dauer des Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib gegenüber der Therapie im Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], p=0,002). Dies entspricht einer Reduktion des Progressions- und Sterberisikos nach Erreichen eines Ansprechens durch Selpercatinib um etwa 66% gegenüber der Therapie im Vergleichsarm. Die mediane Dauer des Ansprechens war unter der Behandlung mit Selpercatinib mit 24,2 Monaten etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm (12,7 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens ist in Abbildung 4 dargestellt.

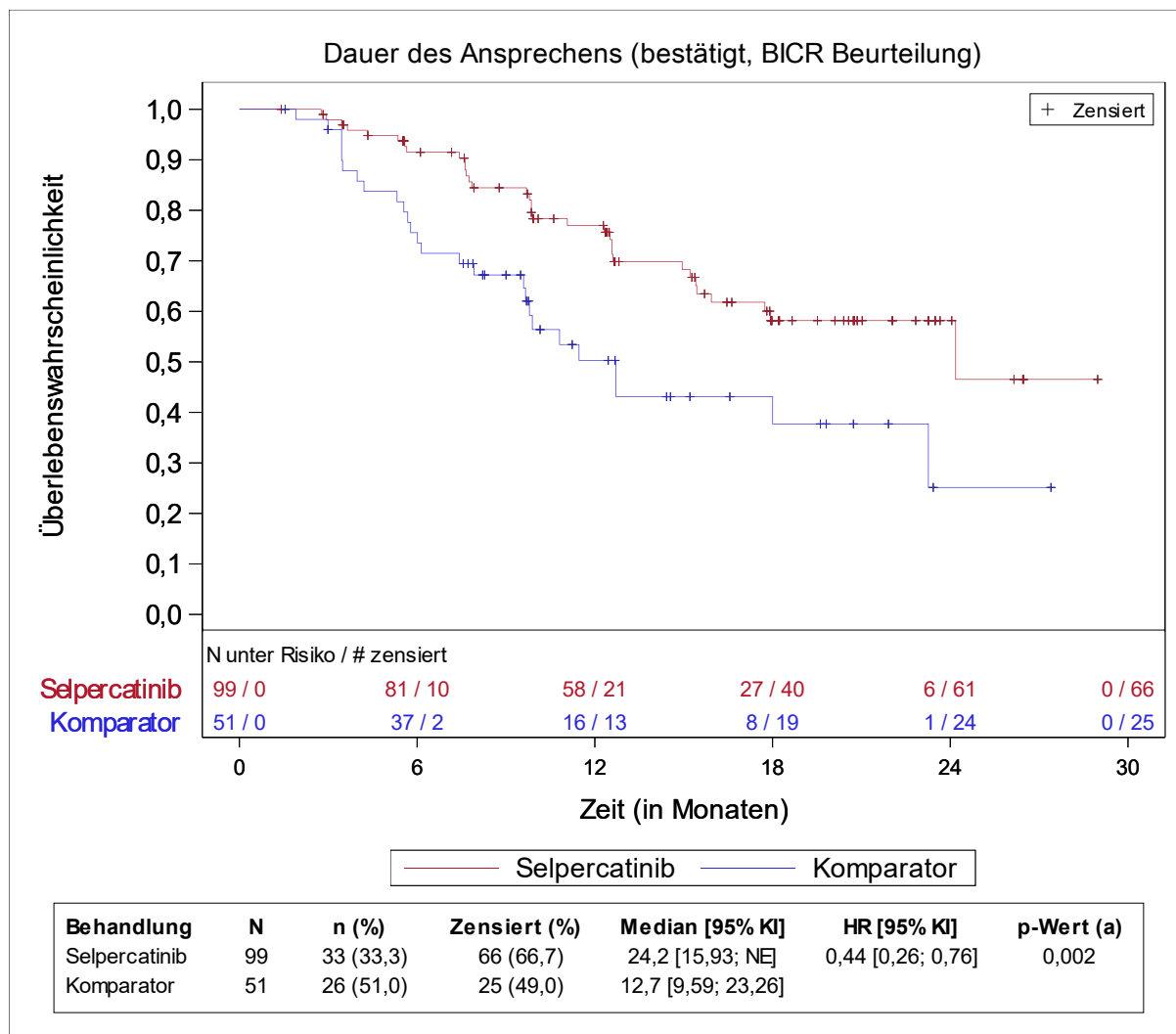


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023.

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: ZNS-Metastasen (Studie LIBRETTO-431)

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 ZNS-Metastasen

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Der Endpunktabschnitt ZNS-Metastasen wird anhand des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Metastase erhoben. Zusätzlich erfolgt eine supportive Darstellung des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Progression sowie der intrakraniellen Gesamtansprechrate und der Dauer des intrakraniellen Ansprechens nach RANO-BM-Kriterien. Die Analysen basieren allesamt auf der mZNS-Pembrolizumab-Population.</p> <p><u>Erstmaliges Auftreten einer ZNS-Metastase</u></p> <p>Für das erstmalige Auftreten einer ZNS-Metastase wird die Subgruppe der mZNS-Pembrolizumab-Population ohne ZNS-Metastasen zu Baseline herangezogen. Hier ist der Endpunkt definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer ZNS-Progression nach RECIST Version 1.1. In dieser Subgruppe entspricht eine ZNS-Progression einer erstmalig aufgetretenen ZNS-Metastase.</p> <p>Das erstmalige Auftreten einer ZNS-Metastase wird mit einem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen. Die Stratifizierungsvariablen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) <p><u>Erstmaliges Auftreten einer ZNS-Progression</u></p> <p>Für das erstmalige Auftreten einer ZNS-Progression wird die gesamte mZNS-Pembrolizumab-Population sowie die Subgruppe mit ZNS-Metastasen zu Baseline herangezogen. Der Endpunkt ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Auftreten einer ZNS-Progression nach RECIST Version 1.1.</p> <p>Das erstmalige Auftreten einer ZNS-Progression wird mit einem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen. Die Stratifizierungsvariablen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt)

Studie	Operationalisierung
	<p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer ZNS-Metastase wird deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 2-seitigen 95%-KI bestimmt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Intrakranielle Gesamtansprechrates</u></p> <p>Die intrakranielle Gesamtansprechrates ist nach denselben Kriterien definiert wie die Gesamtansprechrates für den Primärtumor (s. Operationalisierung der Endpunktkategorie Tumorausprechen Tabelle 4-31) und bezieht sich auf intrakranielle Läsionen. Die dargestellten Ergebnisse stammen aus einem unstratifizierten Modell, da das stratifizierte Modell nicht konvergierte. Dargestellt wird die Erhebung nach RANO-BM-Kriterien. Es handelt sich um einen supportiven Endpunkt.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme werden die binären Effektschätzer Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem 95%-KI und der p-Wert aus einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test dargestellt, der nach den Randomisierungsstrata stratifiziert ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) • Dauer des intrakraniellen Ansprechens <p>Die Dauer des intrakraniellen Ansprechens ist nach denselben Kriterien definiert wie die Dauer des Ansprechens für den Primärtumor und bezieht sich auf intrakranielle Läsionen. Die dargestellten Ergebnisse stammen ebenfalls aus dem gleichen Modell wie die Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für den Primärtumor.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Stratifizierungsvariablen und mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die mediane Zeit wird deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem zugehörigen 2-seitigen 95%-KI bestimmt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
<p>Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; OR: Odds Ratio; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ZNS-Metastasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ZNS-Metastasen in der Studie LIBRETTO-431 wurde mittels des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Metastase und der intrakraniellen Ansprechrate ausgewertet. Die Bewertung der ZNS-Progression wurde durch ein BICR nach den RECIST-Kriterien, Version 1.1 bestimmt, womit der Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet war. Die Bewertung des intrakraniellen Ansprechens erfolgte durch ein BICR nach RANO-BM-Kriterien, wodurch der Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet war.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der mZNS-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt ZNS-Metastasen als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Zeit bis zur ZNS-Progression bzw zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung)					
mZNS- Pembrolizumab	8/107 (7,5)	NE [NE; NE]	10/62 (16,1)	NE [NE; NE]	0,29 [0,11; 0,77] 0,009
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; bzw.: Beziehungsweise; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS- Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung)					
mZNS- Pembrolizumab ohne ZNS- Metastasen zu Baseline	3/88 (3,4)	NE [NE; NE]	5/45 (11,1)	NE [NE; NE]	0,20 [0,05; 0,87] 0,018
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.:versus; ZNS: Zentrales Nervensystem					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR-Beurteilung)					
mZNS- Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline	5/19 (26,3)	NE [8,97; NE]	5/17 (29,4)	NE [4,76; NE]	0,40 [0,10; 1,57] 0,178
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

Tabelle 4-40: Ergebnisse für intrakranielle Gesamtansprechraten (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab	Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Intrakranielle Gesamtansprechraten (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM)					
mZNS- Pembrolizumab	14/107 (13,1)	10/62 (16,1)	0,81 [0,38; 1,72] 0,586	0,78 [0,32; 1,87] 0,586	-3,04 [-14,21; 8,12] 0,586
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ZNS: Zentrales Nervensystem					
a: Aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test					
Die Statistik wurde mit einem unstratifizierten Modell geschätzt, da das stratifizierte Modell nicht konvergierte.					

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Dauer des intrakraniellen Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Dauer des intrakraniellen Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM)					
mZNS- Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline	3/11 (27,3)	NE [7,43; NE]	2/9 (22,2)	NE [3,45; NE]	0,30 [0,02; 4,60] 0,379
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.					

Für die Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib gegenüber der Therapie im Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,77], p=0,009). Im Vergleichsarm trat eine ZNS-Progression bzw. eine ZNS-Metastase mehr als doppelt so häufig auf als im Selpercatinib-Arm (7,5% vs. 16,1%). Der Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich besonders bei Patienten, die zu Baseline keine ZNS-Metastasen aufwiesen (HR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,87], p=0,018). Im Kontrollarm traten ZNS-Metastasen im Vergleich zu Selpercatinib dreimal so häufig erstmalig auf (3,4% vs. 11,1%). Für Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline war der Vorteil nicht statistisch signifikant.

Für die intrakranielle Gesamtansprechrage und die Dauer des intrakraniellen Ansprechens zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des intrakraniellen Ansprechens ist in Abbildung 8 dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 5 bis Abbildung 8 dargestellt.

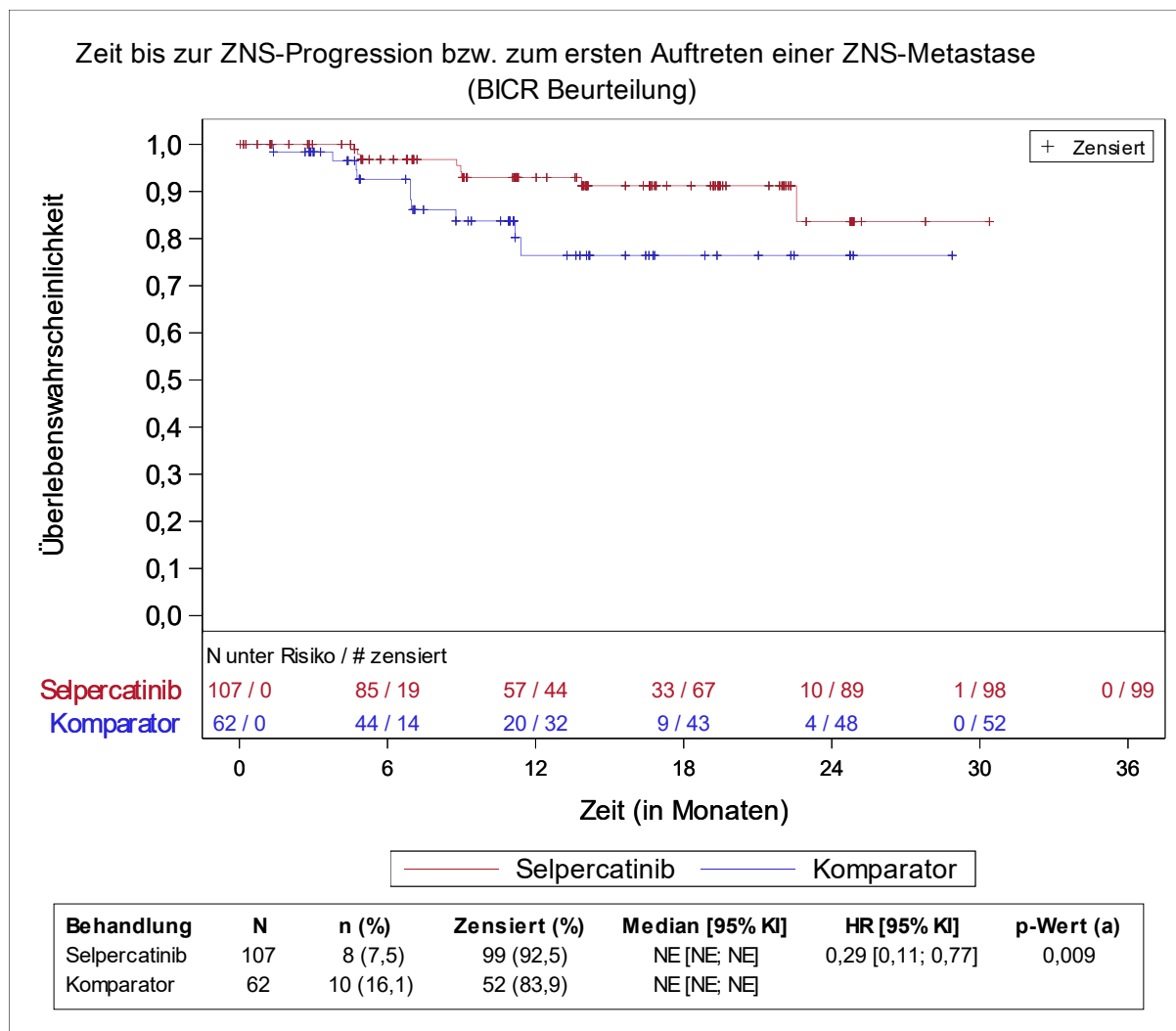


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; bzw.: beziehungsweise; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

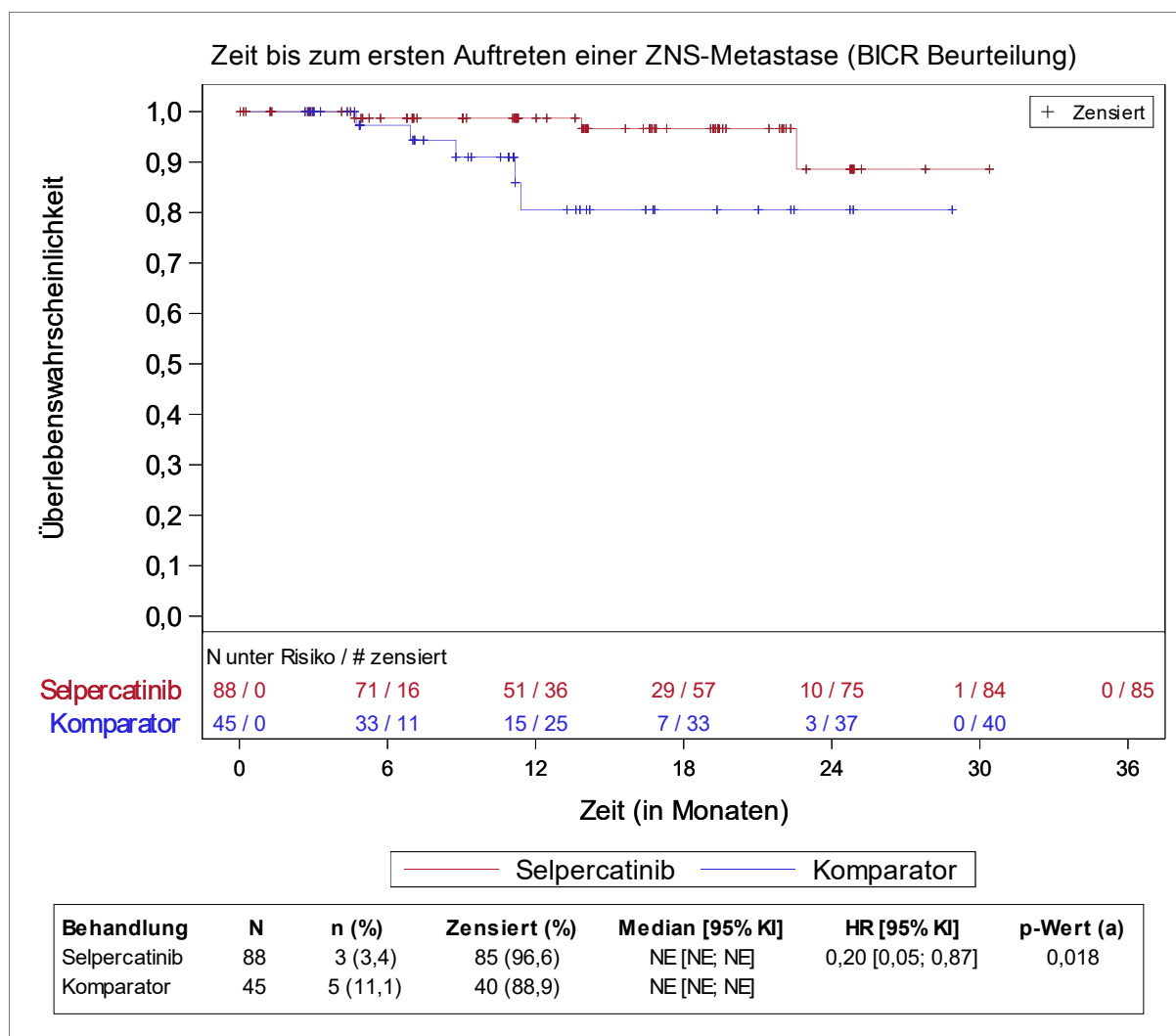


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

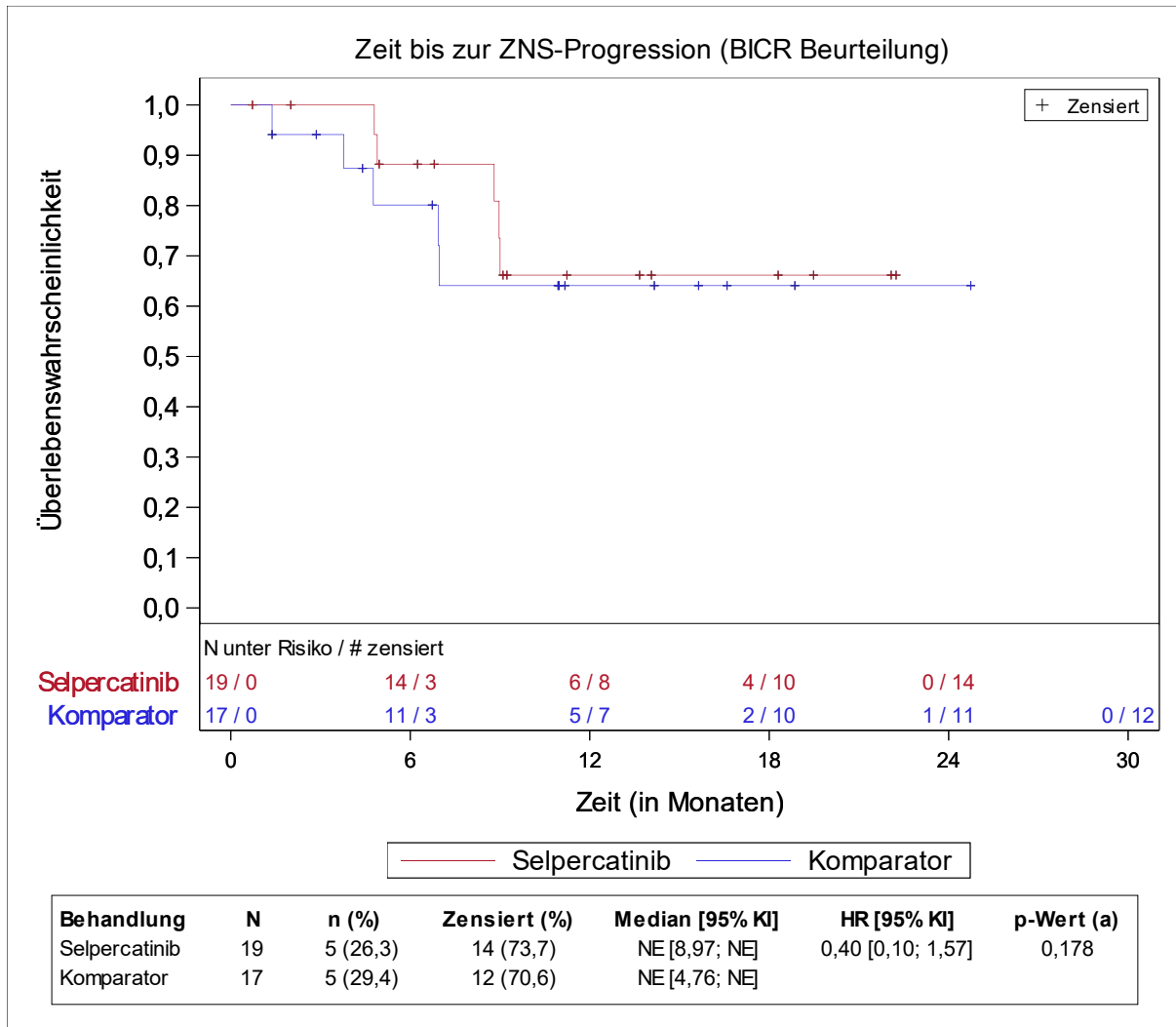


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

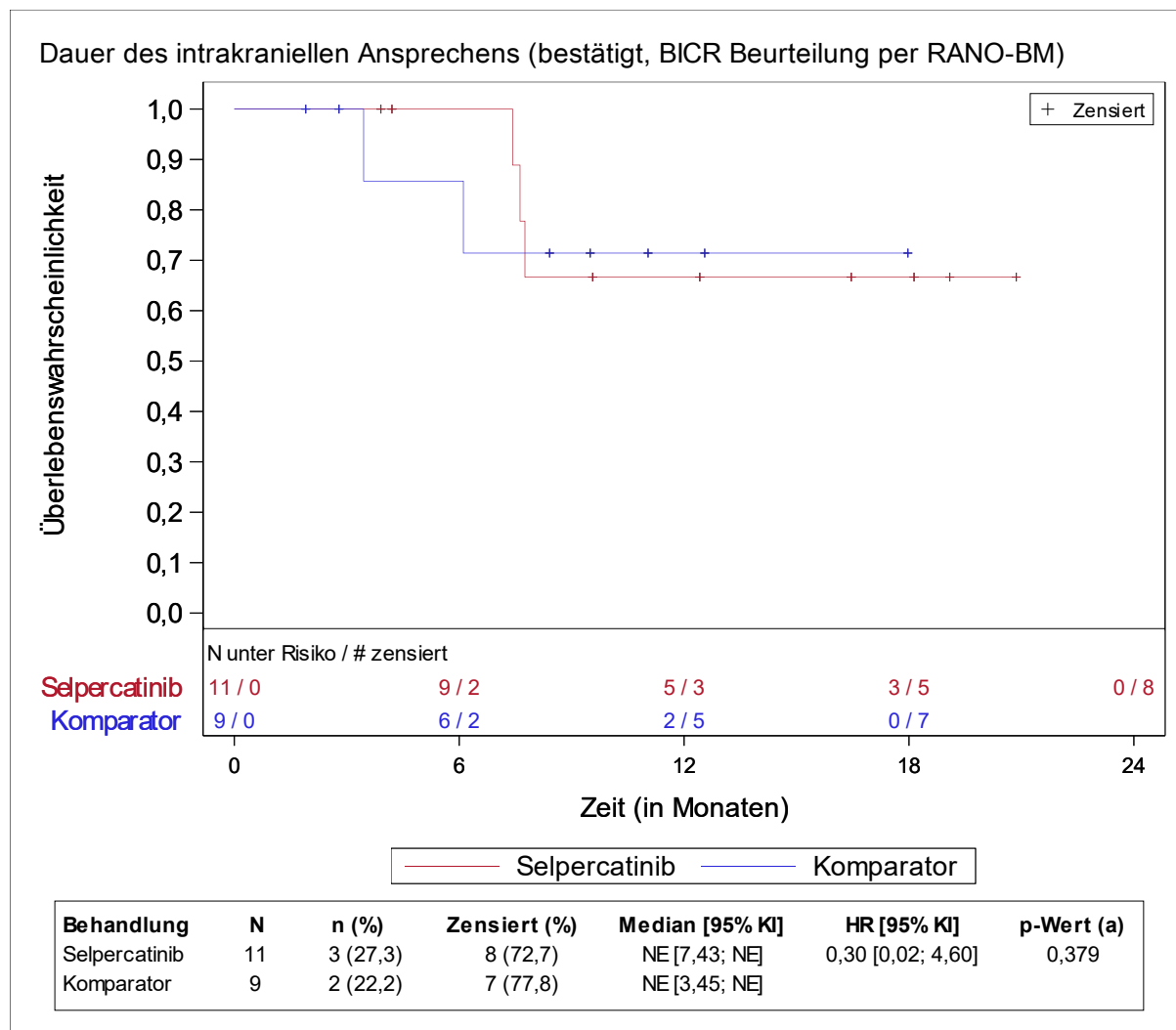


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Dauer des intrakraniellen Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung per RANO-BM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab mit ZNS-Metastasen zu Baseline

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test.

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt, mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von patientenberichtete Symptomatik

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik wurden folgende Skalen aus patientenberichteten Fragebögen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30: die neun Symptomskalen Appetitlosigkeit, Diarrhö, Dyspnoe, Fatigue, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz sowie finanzielle Schwierigkeiten. • NSCLC-SAQ <p>Im Folgenden werden die einzelnen Variablen zur Symptomatik beschrieben: <u>EORTC QLQ-C30</u> Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und bis zum Krankheitsprogress erhoben.</p> <p>Für die Auswertung der Symptomskalen wird folgende Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg der jeweiligen Symptomskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. <p>Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet. Patienten ohne Wert zu Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls bis zur letzten verfügbaren Erhebung keine klinisch relevante Veränderung eingetreten ist, erfolgt eine Zensierung zum Zeitpunkt dieser Erhebung.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert wird mit dem unstratifizierten Log-Rank-Test ermittelt. Alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p> <p>Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.</p> <p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) werden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet [30]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet werden, werden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0

Studie	Operationalisierung
	<p>bis 100 transformiert. Fehlende Antworten werden nicht berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet werden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wird, gelten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. <p><u>NSCLC-SAQ</u></p> <p>Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und anschließend alle 7 Tage (± 3 Tage) erhoben.</p> <p>Für die Auswertung der Gesamtwertung sowie der Subskalen wird folgende Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der jeweiligen Skalenbreite gegenüber Baseline. <p>Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet. Patienten ohne Wert zu Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls bis zur letzten verfügbaren Erhebung keine klinisch relevante Veränderung eingetreten ist, erfolgt eine Zensierung zum Zeitpunkt dieser Erhebung.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert wird mit dem stratifizierten Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p>Die Stratifizierungsvariablen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) <p>Alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p> <p>Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.</p> <p>Die Symptomatik wird für die Patienten in der mITT-Pembrolizumab-Population bestimmt.</p>
	<p>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; vs.: versus</p>

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für patientenberichtete Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik wurde subjektiv, unbeeinflusst von äußeren Faktoren und durch Selbsteinschätzung erfasst. Bis einschließlich Woche 94 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 70% (siehe Tabelle 4-44) für den EORTC QLQ-C30 erreicht werden. Für den NSCLC-SAQ konnten sogar bis einschließlich Woche 102 durchgehend Rücklaufquoten von über 70% (siehe Tabelle 4-45) erreicht werden. Weiterhin sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Rücklaufquote^a pro geplanter Visite		
Woche 1	105/115 (91,3)	66/73 (90,4)
Woche 4	102/112 (91,1)	62/71 (87,3)
Woche 7	91/110 (82,7)	58/69 (84,1)
Woche 10	88/110 (80,0)	57/69 (82,6)
Woche 13	91/108 (84,3)	50/64 (78,1)
Woche 16	96/108 (88,9)	52/60 (86,7)
Woche 19	92/107 (86,0)	50/59 (84,7)
Woche 22	93/105 (88,6)	47/55 (85,5)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 25	90/102 (88,2)	46/55 (83,6)
Woche 28	91/102 (89,2)	44/53 (83,0)
Woche 31	89/102 (87,3)	43/49 (87,8)
Woche 34	88/99 (88,9)	41/49 (83,7)
Woche 37	82/97 (84,5)	37/48 (77,1)
Woche 40	81/92 (88,0)	37/45 (82,2)
Woche 43	77/89 (86,5)	35/40 (87,5)
Woche 46	74/88 (84,1)	29/38 (76,3)
Woche 49	71/84 (84,5)	28/32 (87,5)
Woche 52	60/77 (77,9)	25/31 (80,6)
Woche 55	61/73 (83,6)	23/27 (85,2)
Woche 58	55/72 (76,4)	21/26 (80,8)
Woche 61	60/70 (85,7)	18/22 (81,8)
Woche 64	52/65 (80,0)	17/21 (81,0)
Woche 67	51/61 (83,6)	17/20 (85,0)
Woche 70	48/58 (82,8)	16/20 (80,0)
Woche 73	40/55 (72,7)	14/18 (77,8)
Woche 76	39/49 (79,6)	13/15 (86,7)
Woche 79	39/48 (81,3)	12/15 (80,0)
Woche 82	41/45 (91,1)	13/14 (92,9)
Woche 85	36/42 (85,7)	13/14 (92,9)
Woche 88	33/39 (84,6)	12/13 (92,3)
Woche 91	27/38 (71,1)	11/13 (84,6)
Woche 94	28/35 (80,0)	10/13 (76,9)
Woche 97	26/32 (81,3)	7/11 (63,6)
Woche 100	22/27 (81,5)	6/9 (66,7)
Woche 103	20/24 (83,3)	5/7 (71,4)
Woche 106	14/18 (77,8)	3/5 (60,0)
Woche 109	12/15 (80,0)	3/4 (75,0)
Woche 112	11/11 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 115	10/10 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 118	7/8 (87,5)	1/1 (100,0)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 121	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 124	3/3 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 127	2/2 (100,0)	NE
Woche 130	2/2 (100,0)	NE
Woche 133	2/2 (100,0)	NE
Woche 136	1/1 (100,0)	NE
Woche 139	1/1 (100,0)	NE
Woche 142	1/1 (100,0)	NE
Woche 145	1/1 (100,0)	NE
Woche 148	1/1 (100,0)	NE
Woche 151	1/1 (100,0)	NE
Woche 154	1/1 (100,0)	NE

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-treat; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-up.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (NSCLC-SAQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Rücklaufquote^a pro geplanter Visite		
Woche 1	82/115 (71,3)	52/73 (71,2)
Woche 2	103/113 (91,2)	64/71 (90,1)
Woche 3	99/113 (87,6)	63/71 (88,7)
Woche 4	100/112 (89,3)	60/71 (84,5)
Woche 5	103/112 (92,0)	60/70 (85,7)
Woche 6	103/110 (93,6)	59/69 (85,5)
Woche 7	100/110 (90,9)	56/69 (81,2)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 8	96/110 (87,3)	56/69 (81,2)
Woche 9	101/110 (91,8)	61/69 (88,4)
Woche 10	97/110 (88,2)	55/69 (79,7)
Woche 11	99/109 (90,8)	58/67 (86,6)
Woche 12	95/109 (87,2)	56/66 (84,8)
Woche 13	100/108 (92,6)	50/64 (78,1)
Woche 14	93/108 (86,1)	49/62 (79,0)
Woche 15	99/108 (91,7)	53/61 (86,9)
Woche 16	98/108 (90,7)	52/60 (86,7)
Woche 17	100/108 (92,6)	50/60 (83,3)
Woche 18	93/108 (86,1)	51/59 (86,4)
Woche 19	94/107 (87,9)	49/59 (83,1)
Woche 20	94/107 (87,9)	49/56 (87,5)
Woche 21	98/107 (91,6)	49/55 (89,1)
Woche 22	98/105 (93,3)	48/55 (87,3)
Woche 23	95/102 (93,1)	47/55 (85,5)
Woche 24	92/102 (90,2)	48/55 (87,3)
Woche 25	95/102 (93,1)	49/55 (89,1)
Woche 26	91/102 (89,2)	45/55 (81,8)
Woche 27	90/102 (88,2)	44/54 (81,5)
Woche 28	94/102 (92,2)	44/53 (83,0)
Woche 29	89/102 (87,3)	42/50 (84,0)
Woche 30	93/102 (91,2)	40/49 (81,6)
Woche 31	93/102 (91,2)	42/49 (85,7)
Woche 32	86/99 (86,9)	41/49 (83,7)
Woche 33	91/99 (91,9)	41/49 (83,7)
Woche 34	95/99 (96,0)	41/49 (83,7)
Woche 35	91/97 (93,8)	39/48 (81,3)
Woche 36	90/97 (92,8)	38/48 (79,2)
Woche 37	91/97 (93,8)	37/48 (77,1)
Woche 38	82/95 (86,3)	37/45 (82,2)
Woche 39	84/95 (88,4)	37/45 (82,2)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 40	82/92 (89,1)	38/45 (84,4)
Woche 41	81/91 (89,0)	38/43 (88,4)
Woche 42	81/91 (89,0)	29/40 (72,5)
Woche 43	81/89 (91,0)	36/40 (90,0)
Woche 44	79/89 (88,8)	32/40 (80,0)
Woche 45	80/89 (89,9)	33/39 (84,6)
Woche 46	83/88 (94,3)	31/38 (81,6)
Woche 47	75/87 (86,2)	28/36 (77,8)
Woche 48	76/85 (89,4)	28/34 (82,4)
Woche 49	75/84 (89,3)	25/32 (78,1)
Woche 50	70/80 (87,5)	28/31 (90,3)
Woche 51	72/78 (92,3)	27/31 (87,1)
Woche 52	74/77 (96,1)	28/31 (90,3)
Woche 53	68/75 (90,7)	26/29 (89,7)
Woche 54	66/73 (90,4)	24/27 (88,9)
Woche 55	67/73 (91,8)	22/27 (81,5)
Woche 56	63/73 (86,3)	21/26 (80,8)
Woche 57	66/72 (91,7)	23/26 (88,5)
Woche 58	65/72 (90,3)	24/26 (92,3)
Woche 59	63/71 (88,7)	22/26 (84,6)
Woche 60	62/71 (87,3)	20/23 (87,0)
Woche 61	63/70 (90,0)	18/22 (81,8)
Woche 62	59/68 (86,8)	19/21 (90,5)
Woche 63	58/67 (86,6)	17/21 (81,0)
Woche 64	57/65 (87,7)	19/21 (90,5)
Woche 65	56/63 (88,9)	17/20 (85,0)
Woche 66	53/62 (85,5)	17/20 (85,0)
Woche 67	55/61 (90,2)	18/20 (90,0)
Woche 68	55/60 (91,7)	17/20 (85,0)
Woche 69	54/60 (90,0)	18/20 (90,0)
Woche 70	53/58 (91,4)	19/20 (95,0)
Woche 71	52/57 (91,2)	19/19 (100,0)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 72	52/55 (94,5)	16/19 (84,2)
Woche 73	51/55 (92,7)	17/18 (94,4)
Woche 74	47/52 (90,4)	16/17 (94,1)
Woche 75	43/50 (86,0)	15/16 (93,8)
Woche 76	43/49 (87,8)	12/15 (80,0)
Woche 77	46/49 (93,9)	14/15 (93,3)
Woche 78	45/49 (91,8)	15/15 (100,0)
Woche 79	43/48 (89,6)	12/15 (80,0)
Woche 80	39/48 (81,3)	11/14 (78,6)
Woche 81	42/45 (93,3)	12/14 (85,7)
Woche 82	40/45 (88,9)	13/14 (92,9)
Woche 83	42/45 (93,3)	11/14 (78,6)
Woche 84	38/45 (84,4)	12/14 (85,7)
Woche 85	40/42 (95,2)	11/14 (78,6)
Woche 86	36/42 (85,7)	13/13 (100,0)
Woche 87	34/42 (81,0)	12/13 (92,3)
Woche 88	32/39 (82,1)	13/13 (100,0)
Woche 89	31/39 (79,5)	12/13 (92,3)
Woche 90	33/38 (86,8)	13/13 (100,0)
Woche 91	31/38 (81,6)	11/13 (84,6)
Woche 92	33/37 (89,2)	11/13 (84,6)
Woche 93	30/35 (85,7)	12/13 (92,3)
Woche 94	32/35 (91,4)	12/13 (92,3)
Woche 95	28/34 (82,4)	12/12 (100,0)
Woche 96	28/33 (84,8)	11/12 (91,7)
Woche 97	28/32 (87,5)	9/11 (81,8)
Woche 98	25/30 (83,3)	9/9 (100,0)
Woche 99	24/27 (88,9)	8/9 (88,9)
Woche 100	23/27 (85,2)	8/9 (88,9)
Woche 101	22/26 (84,6)	8/8 (100,0)
Woche 102	24/25 (96,0)	7/8 (87,5)
Woche 103	24/24 (100,0)	4/7 (57,1)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 104	20/23 (87,0)	4/5 (80,0)
Woche 105	21/21 (100,0)	4/5 (80,0)
Woche 106	17/18 (94,4)	5/5 (100,0)
Woche 107	15/17 (88,2)	4/4 (100,0)
Woche 108	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 109	14/15 (93,3)	4/4 (100,0)
Woche 110	12/14 (85,7)	4/4 (100,0)
Woche 111	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 112	9/11 (81,8)	4/4 (100,0)
Woche 113	10/11 (90,9)	4/4 (100,0)
Woche 114	10/10 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 115	9/10 (90,0)	2/2 (100,0)
Woche 116	8/9 (88,9)	2/2 (100,0)
Woche 117	9/9 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 118	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 119	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 120	6/7 (85,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 122	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 123	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 124	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 125	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 126	2/3 (66,7)	NE
Woche 127	2/2 (100,0)	NE
Woche 128	2/2 (100,0)	NE
Woche 129	2/2 (100,0)	NE
Woche 130	2/2 (100,0)	NE
Woche 131	2/2 (100,0)	NE
Woche 132	2/2 (100,0)	NE
Woche 133	2/2 (100,0)	NE
Woche 134	2/2 (100,0)	NE
Woche 135	1/1 (100,0)	NE

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 136	1/1 (100,0)	NE
Woche 137	1/1 (100,0)	NE
Woche 138	1/1 (100,0)	NE
Woche 139	1/1 (100,0)	NE
Woche 140	1/1 (100,0)	NE
Woche 141	1/1 (100,0)	NE
Woche 142	1/1 (100,0)	NE
Woche 143	1/1 (100,0)	NE
Woche 144	1/1 (100,0)	NE
Woche 145	1/1 (100,0)	NE
Woche 146	1/1 (100,0)	NE
Woche 147	1/1 (100,0)	NE
Woche 148	1/1 (100,0)	NE
Woche 149	1/1 (100,0)	NE
Woche 150	1/1 (100,0)	NE
Woche 151	1/1 (100,0)	NE
Woche 152	1/1 (100,0)	NE
Woche 153	1/1 (100,0)	NE
Woche 154	1/1 (100,0)	NE
Woche 155	1/1 (100,0)	NE
Woche 156	1/1 (100,0)	NE
Datenschnitt: 01. Mai 2023		
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		
a: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.		
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-up.		

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	66/115 (57,4)	3,6 [1,48; 6,28]	40/73 (54,8)	3,5 [1,54; 5,65]	0,93 [0,62; 1,38] 0,665
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	40/115 (34,8)	NE [11,17; NE]	42/73 (57,5)	3,1 [1,94; 7,75]	0,30 [0,19; 0,48] <0,001
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	54/115 (47,0)	10,4 [4,63; 22,97]	38/73 (52,1)	4,4 [1,68; 7,16]	0,68 [0,45; 1,04] 0,071
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	44/115 (38,3)	15,4 [10,74; NE]	26/73 (35,6)	NE [4,90; NE]	0,93 [0,57; 1,51] 0,751
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	52/115 (45,2)	10,4 [4,99; NE]	24/73 (32,9)	19,0 [4,63; NE]	1,20 [0,74; 1,95] 0,456
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	41/115 (35,7)	26,3 [8,35; NE]	30/73 (41,1)	7,7 [4,17; NE]	0,62 [0,39; 1,00] 0,049

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	54/115 (47,0)	7,8 [3,65; NE]	35/73 (47,9)	3,5 [2,37; 9,92]	0,74 [0,48; 1,13] 0,158
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	76/115 (66,1)	4,2 [2,89; 5,75]	24/73 (32,9)	12,0 [7,20; NE]	2,15 [1,36; 3,41] <0,001
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	36/115 (31,3)	NE [15,28; NE]	28/73 (38,4)	9,6 [2,60; NE]	0,59 [0,36; 0,98] 0,038
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30.					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um ≥10 Punkte gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.					

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Skalen des NSCLC-SAQ, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥15%) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des NSCLC-SAQ Gesamtwertung (≥3 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	38/115 (33,0)	15,5 [10,78; 23,03]	36/73 (49,3)	1,0 [0,36; 3,94]	0,36 [0,22; 0,58] <0,001

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des NSCLC-SAQ Husten (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	40/115 (34,8)	14,6 [10,18; 20,30]	27/73 (37,0)	8,0 [2,20; 23,98]	0,78 [0,47; 1,27] 0,323
Erstmalige Verschlechterung des NSCLC-SAQ Schmerz (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	48/115 (41,7)	4,0 [1,18; 14,09]	36/73 (49,3)	0,9 [0,53; 4,70]	0,66 [0,43; 1,03] 0,067
Erstmalige Verschlechterung des NSCLC-SAQ Dyspnoe (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	52/115 (45,2)	4,4 [2,10; 7,69]	40/73 (54,8)	0,6 [0,36; 1,18]	0,50 [0,33; 0,77] 0,001
Erstmalige Verschlechterung des NSCLC-SAQ Müdigkeit (≥0,6 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	45/115 (39,1)	10,3 [2,43; 16,69]	39/73 (53,4)	0,5 [0,36; 0,79]	0,38 [0,25; 0,60] <0,001
Erstmalige Verschlechterung des NSCLC-SAQ Verminderter Appetit (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	48/115 (41,7)	5,1 [2,10; 11,10]	44/73 (60,3)	0,4 [0,36; 0,66]	0,34 [0,22; 0,51] <0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PRO: Patient Reported Outcome; vs.: Versus					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.					
Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme um ≥0,6/1/3 Punkte (siehe Beschreibung des Parameters) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.					

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik erhoben anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 basierend auf der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von ≥ 10 Punkten zeigten sich in den folgenden Symptomskalen statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Selpercatinib gegenüber der Behandlung im Vergleichsarm:

- Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,48], $p < 0,001$)
- Appetitlosigkeit (HR [95%-KI]: 0,62 [0,39; 1,00], $p = 0,049$)
- Finanzielle Schwierigkeiten (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,98], $p = 0,038$)

In der Symptomskala Diarrhö zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 2,15 [1,36; 3,41], $p < 0,001$)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik erhoben anhand dem NSCLC-SAQ basierend auf den Analysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der jeweiligen Skalenbreite gegenüber Baseline zeigten sich in den folgenden Subskalen statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Selpercatinib gegenüber der Behandlung im Vergleichsarm:

- Gesamtauswertung (HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,58], $p < 0,001$)
- Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,50 [0,33; 0,77], $p = 0,001$)
- Müdigkeit (HR [95%-KI]: 0,38, [0,25; 0,60], $p < 0,001$)
- Verminderter Appetit (HR [95%-KI]: 0,34, [0,22; 0,51], $p < 0,001$)

In der weiteren Subskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sind in Abbildung 9 bis Abbildung 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für den Fragebogen NSCLC-SAQ sind in Abbildung 18 bis Abbildung 23 dargestellt.

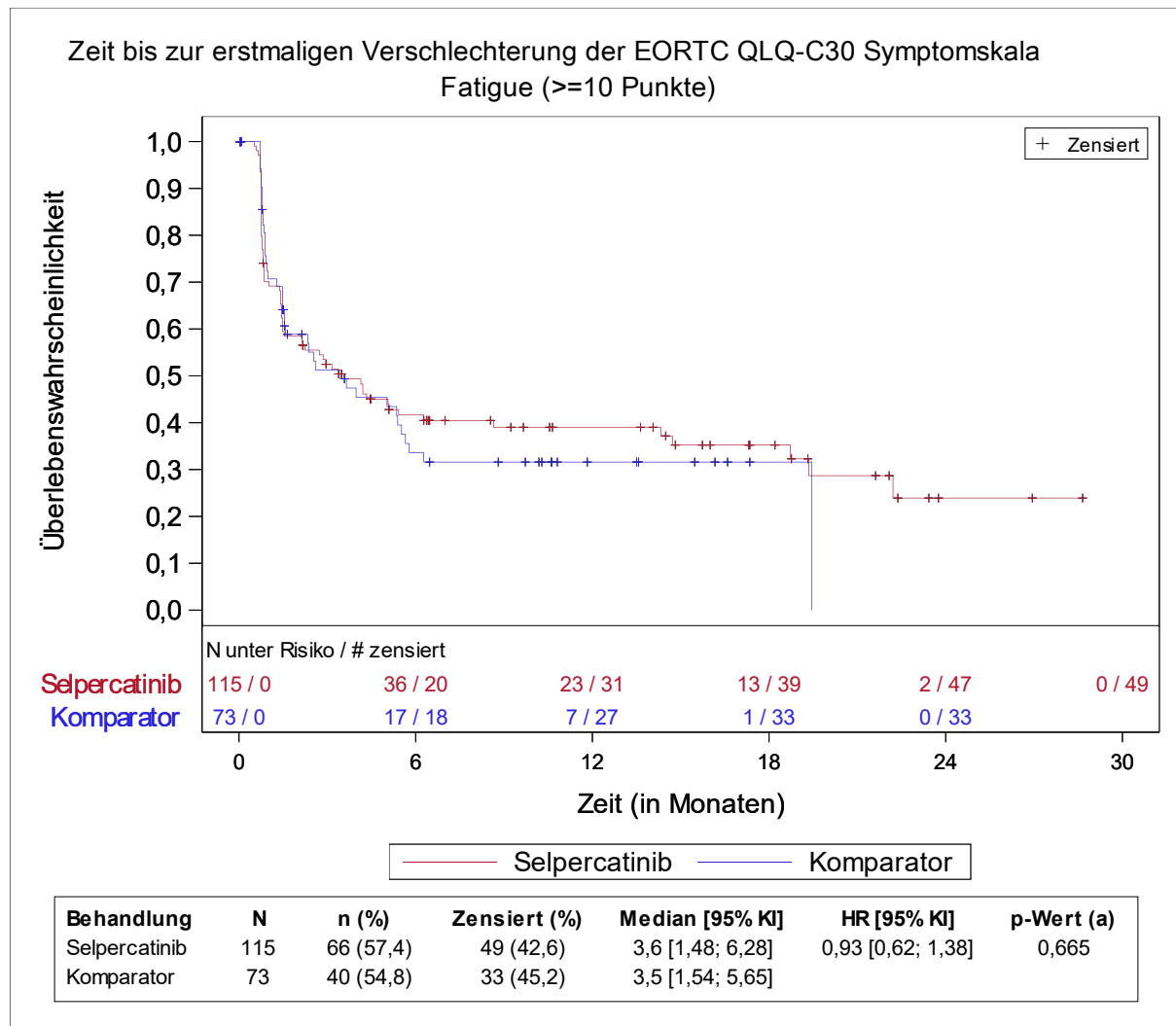


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

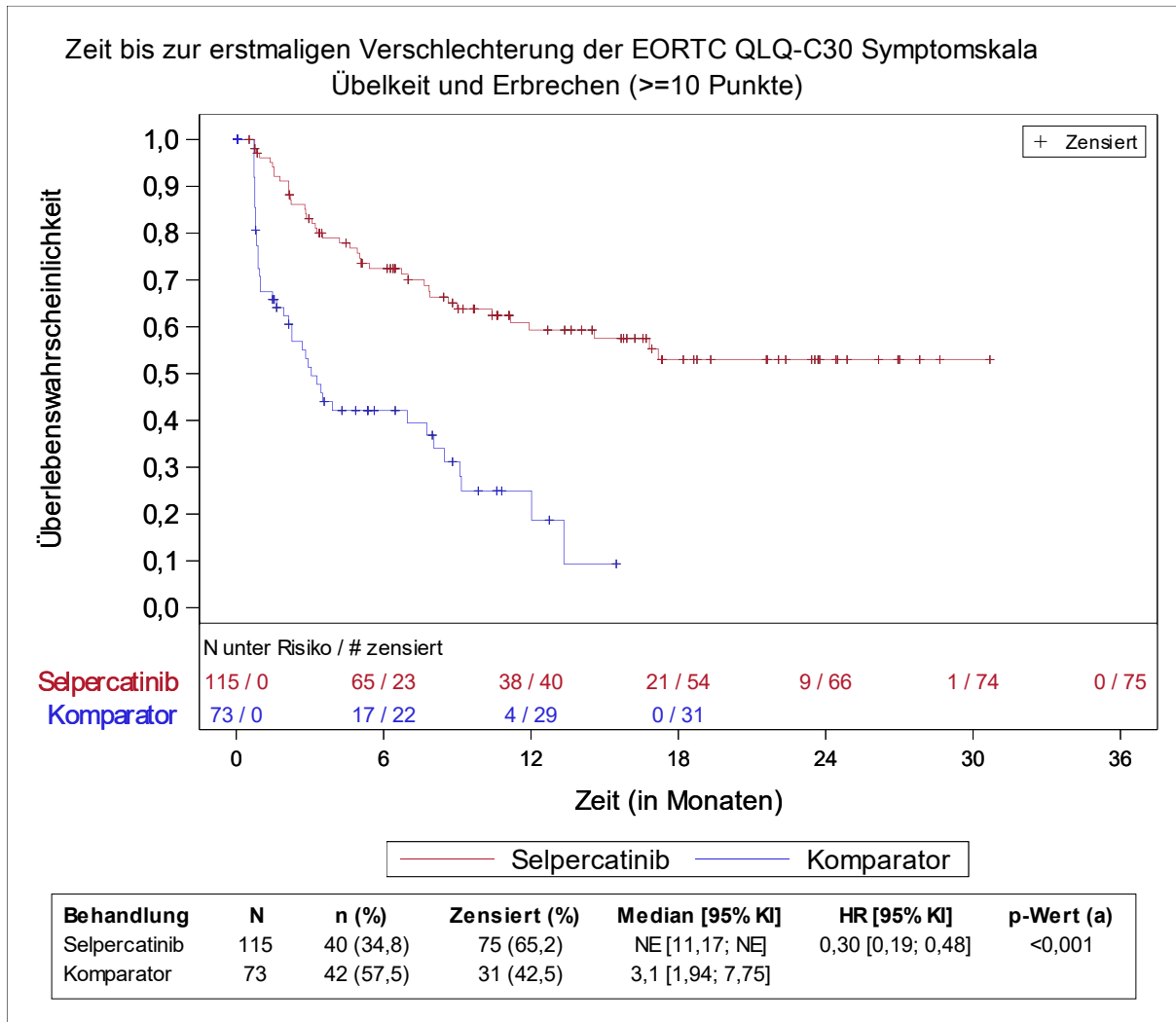


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

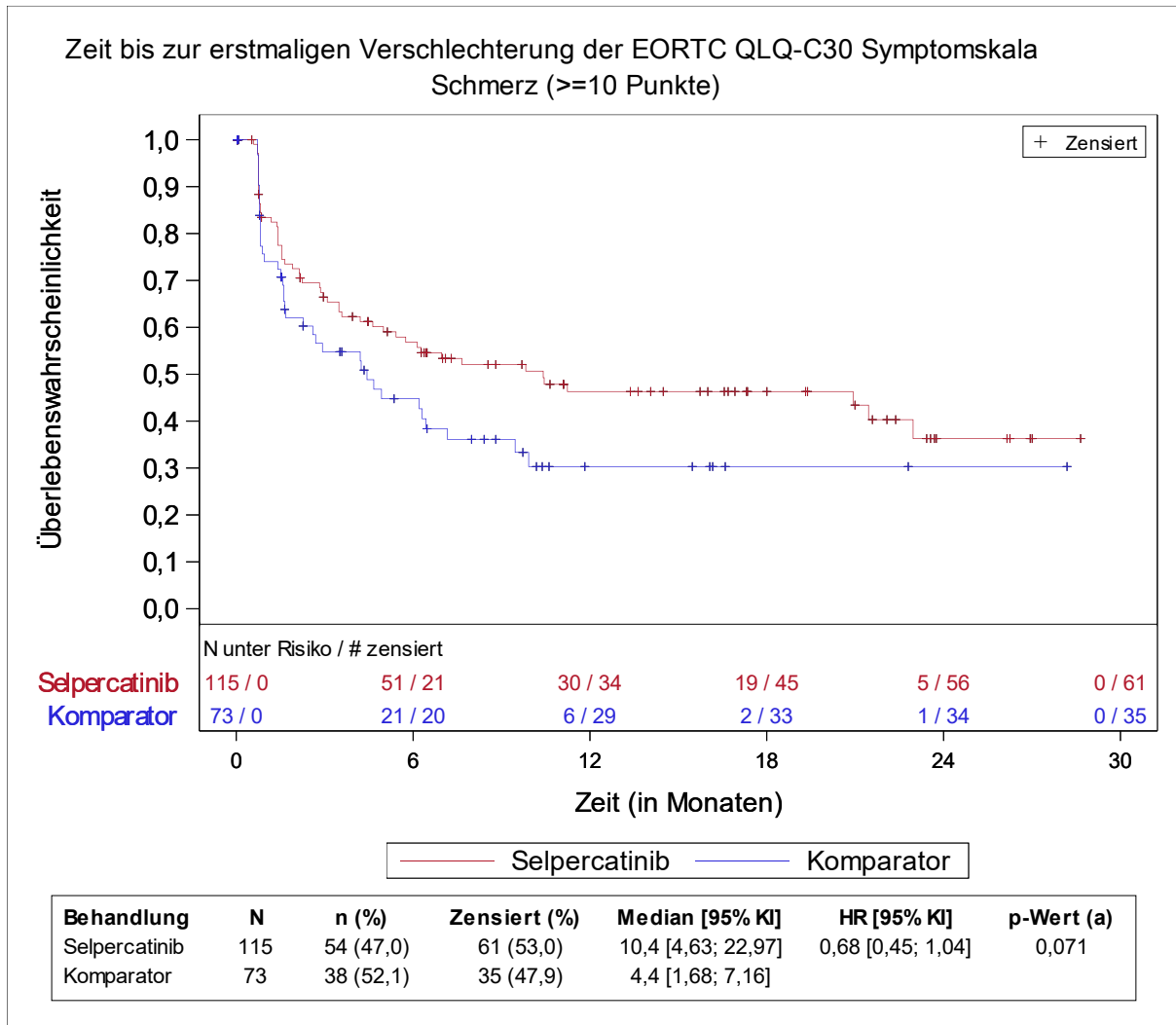


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

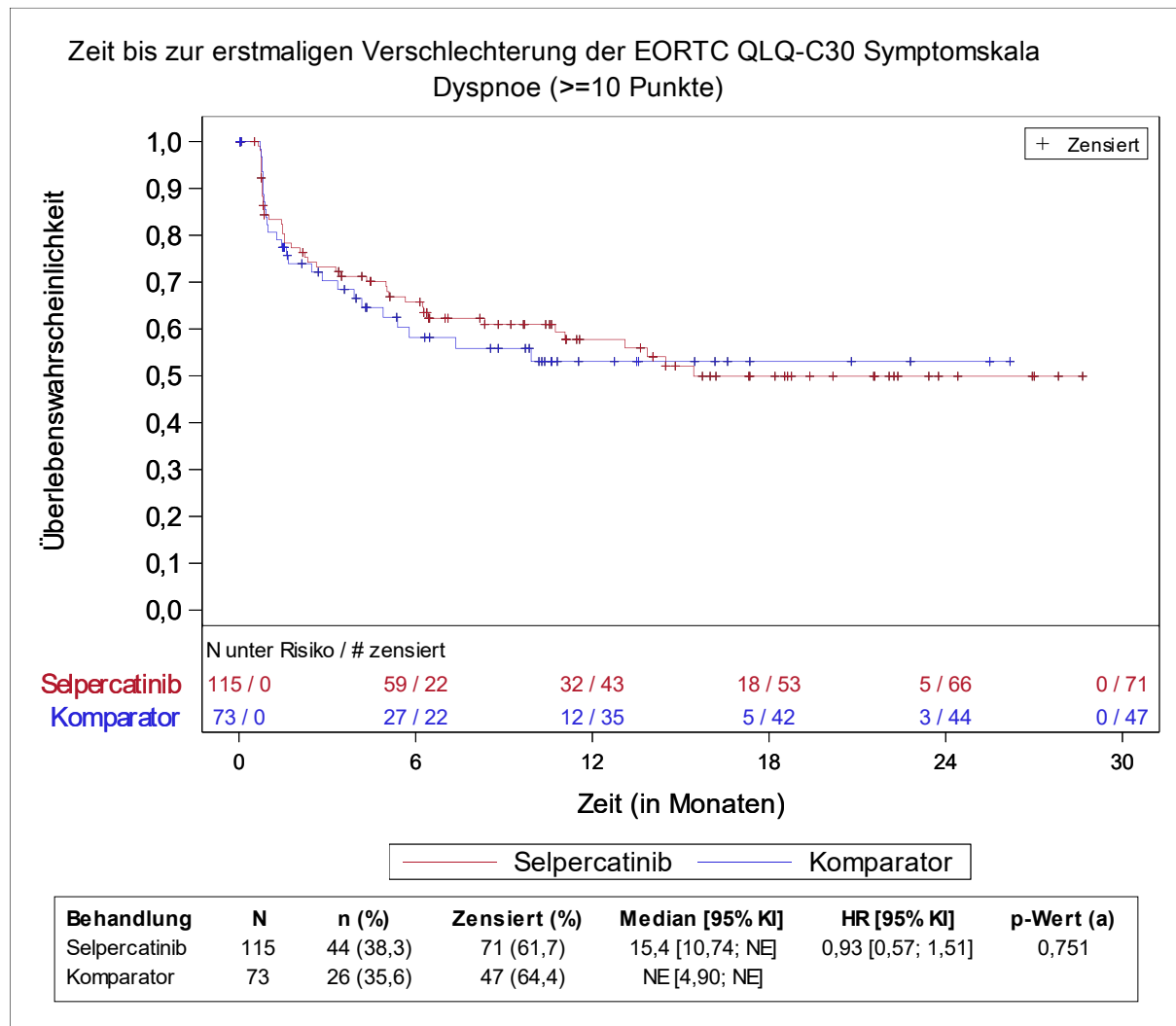


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

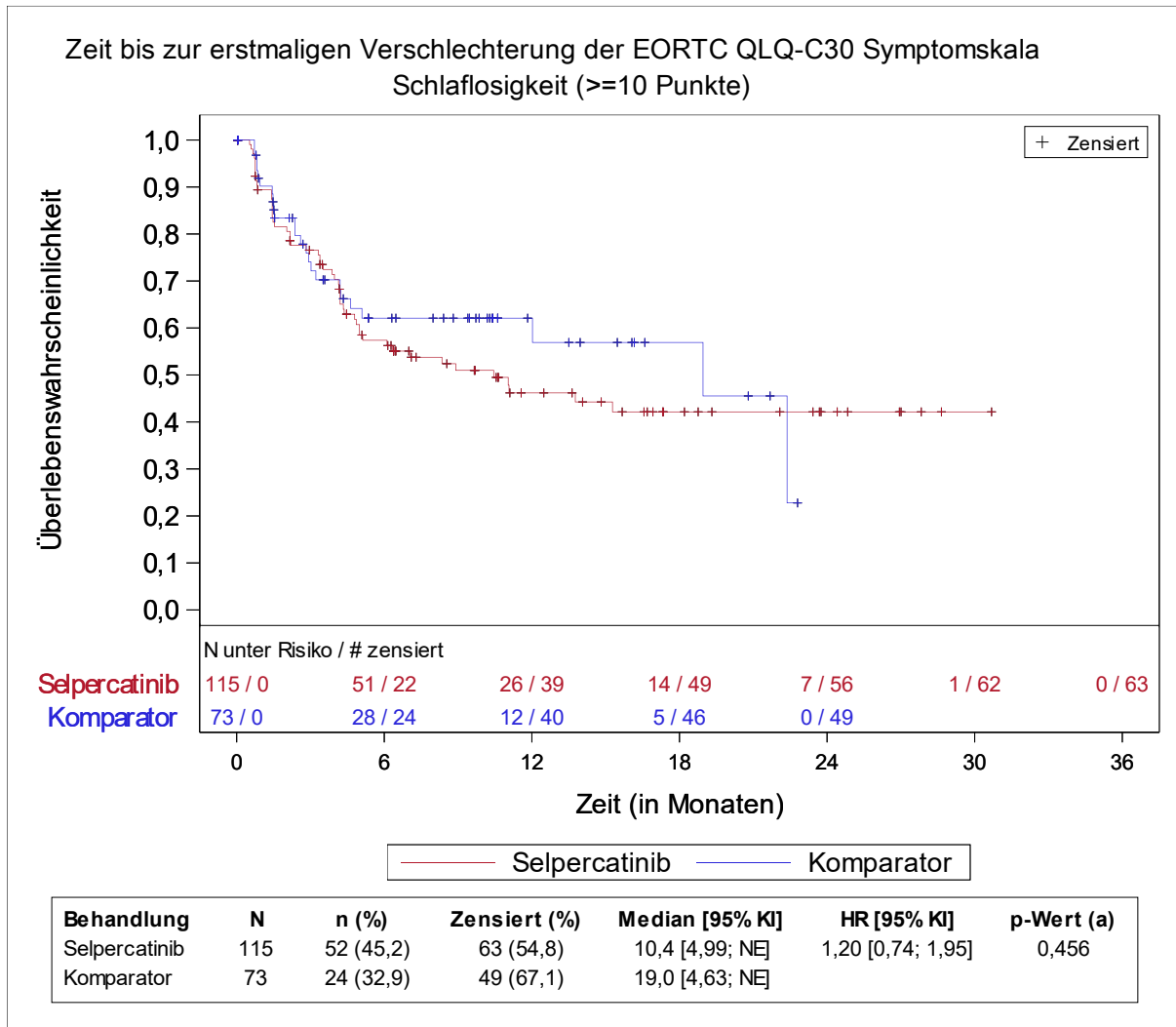


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

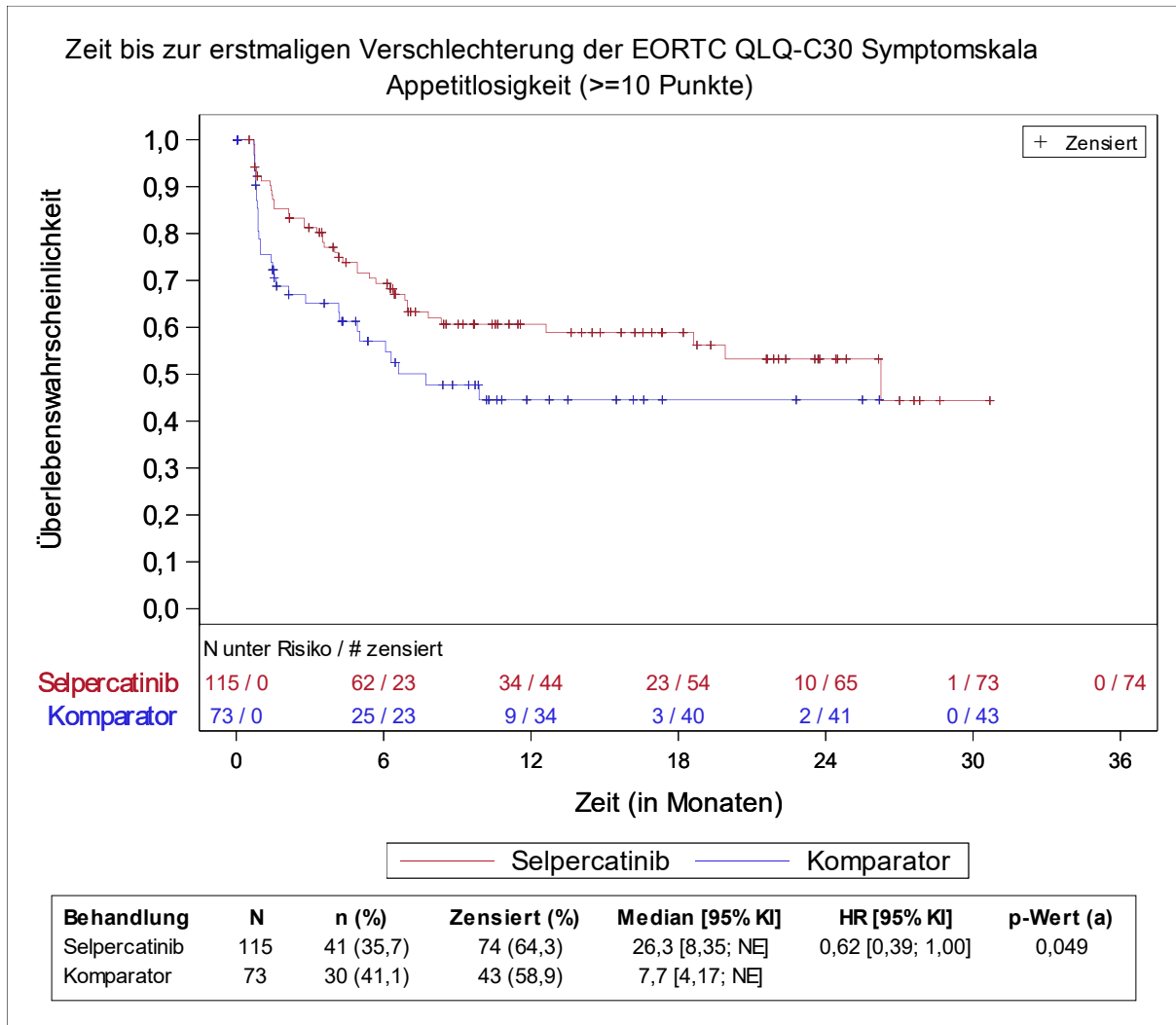


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitlosigkeit (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

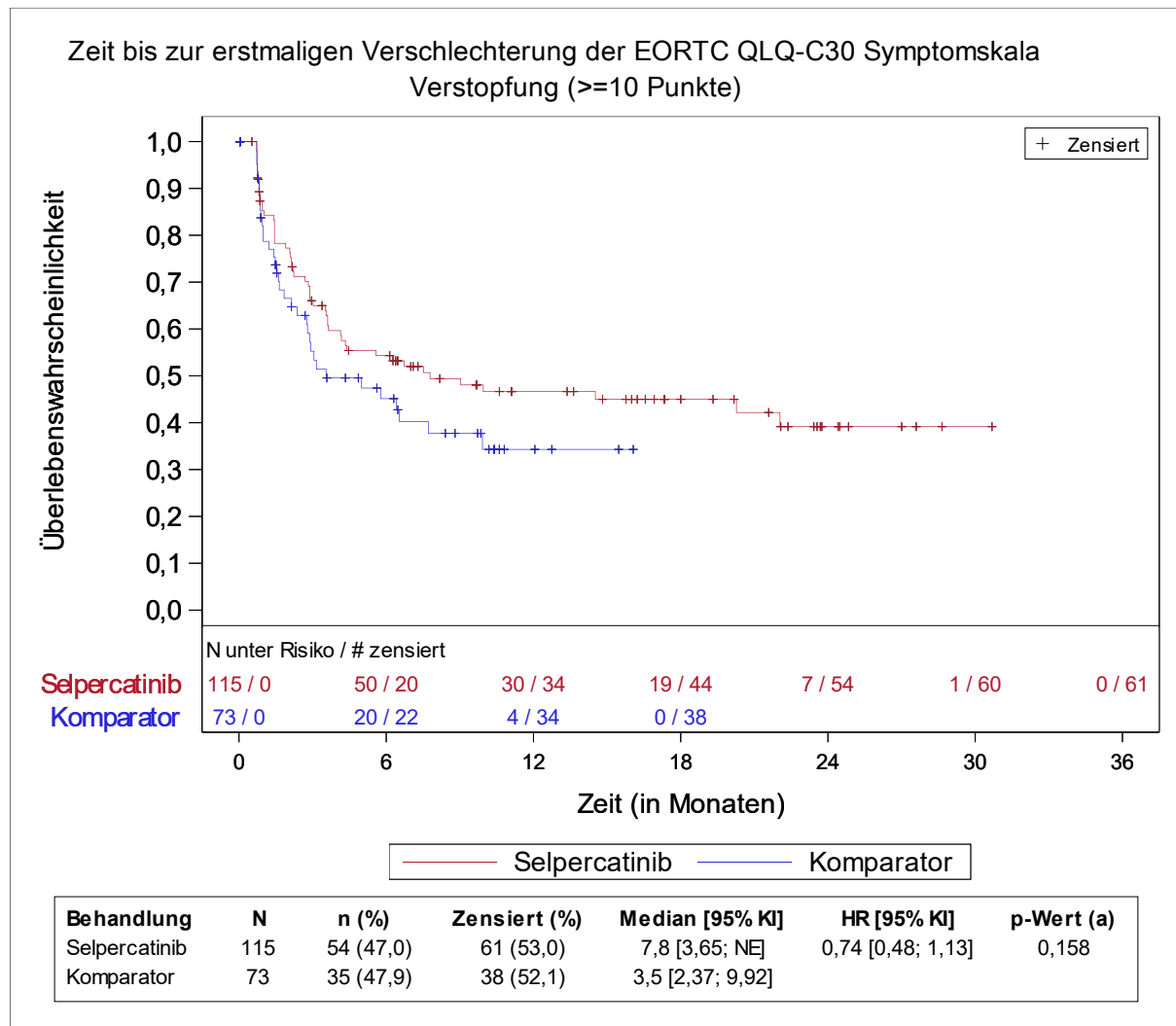


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

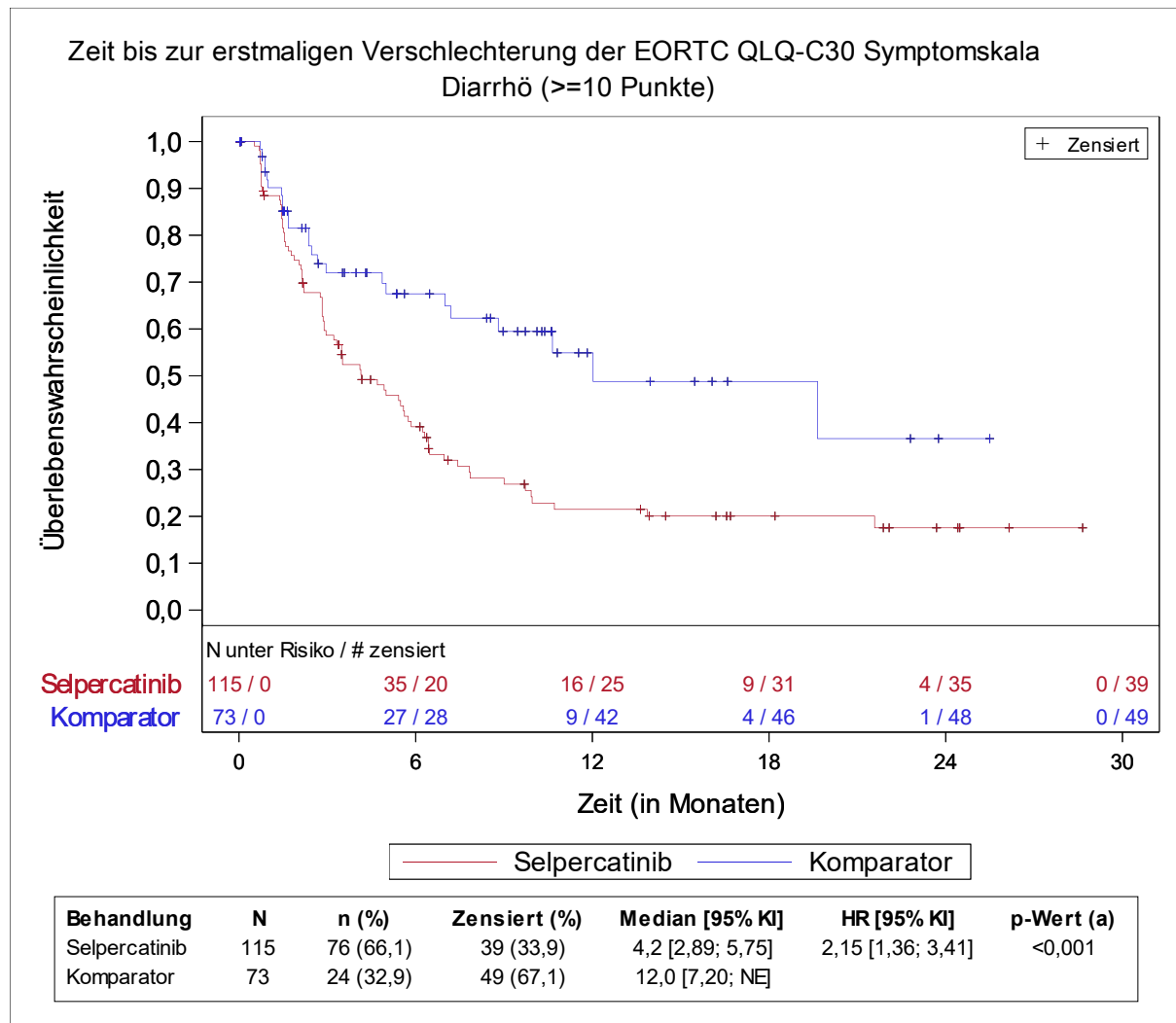


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

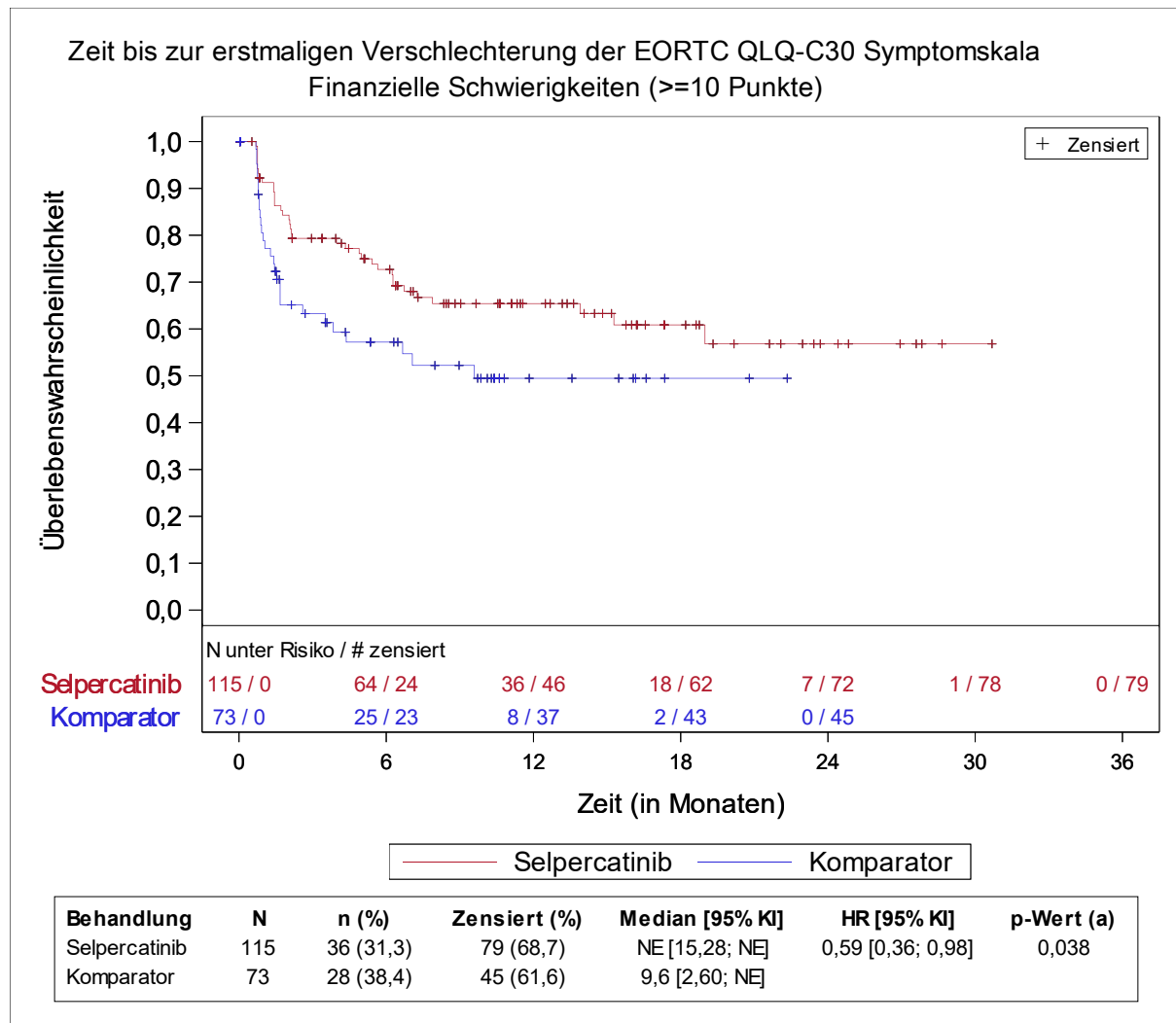


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab
Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

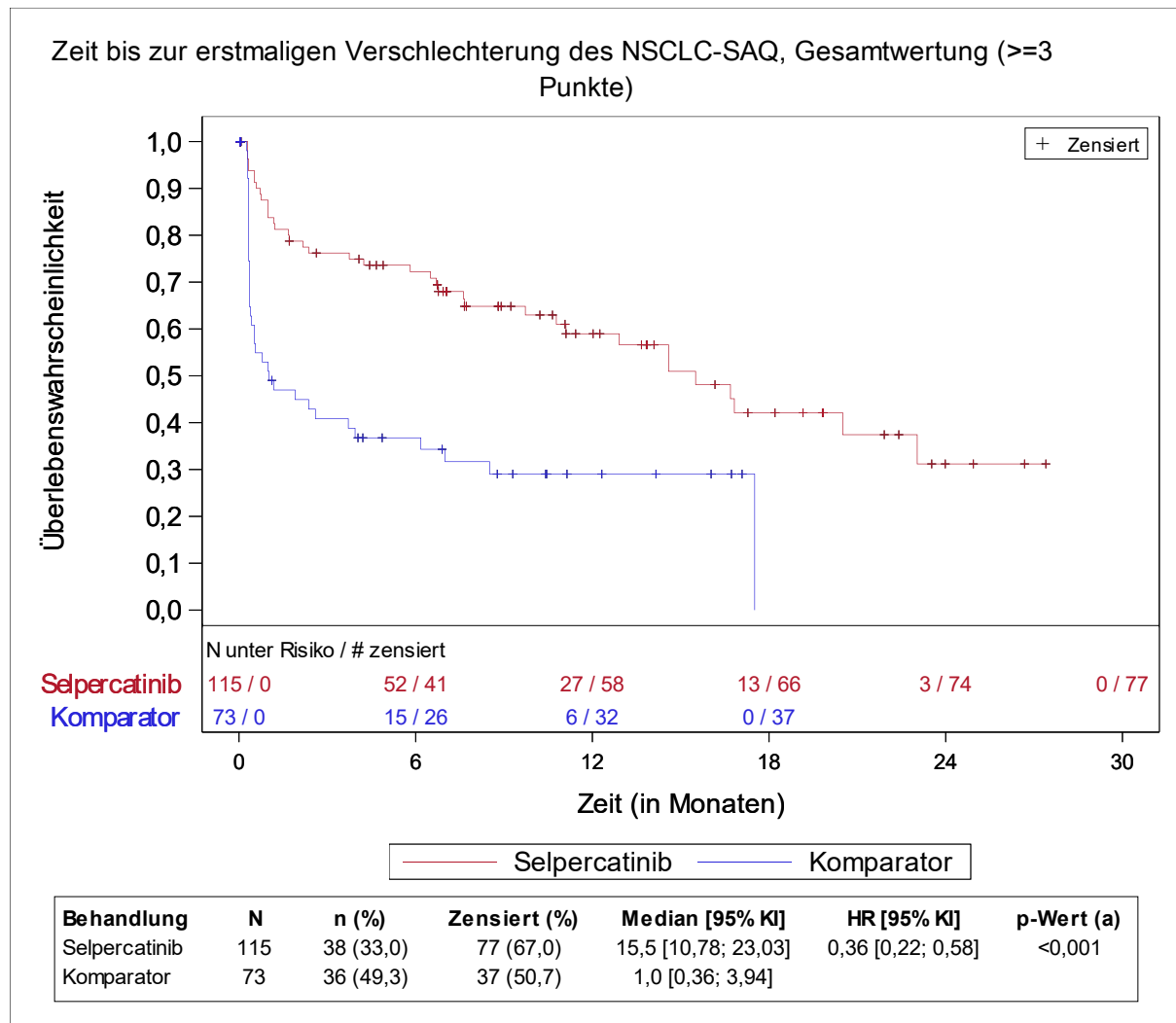


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥ 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs. Versus Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

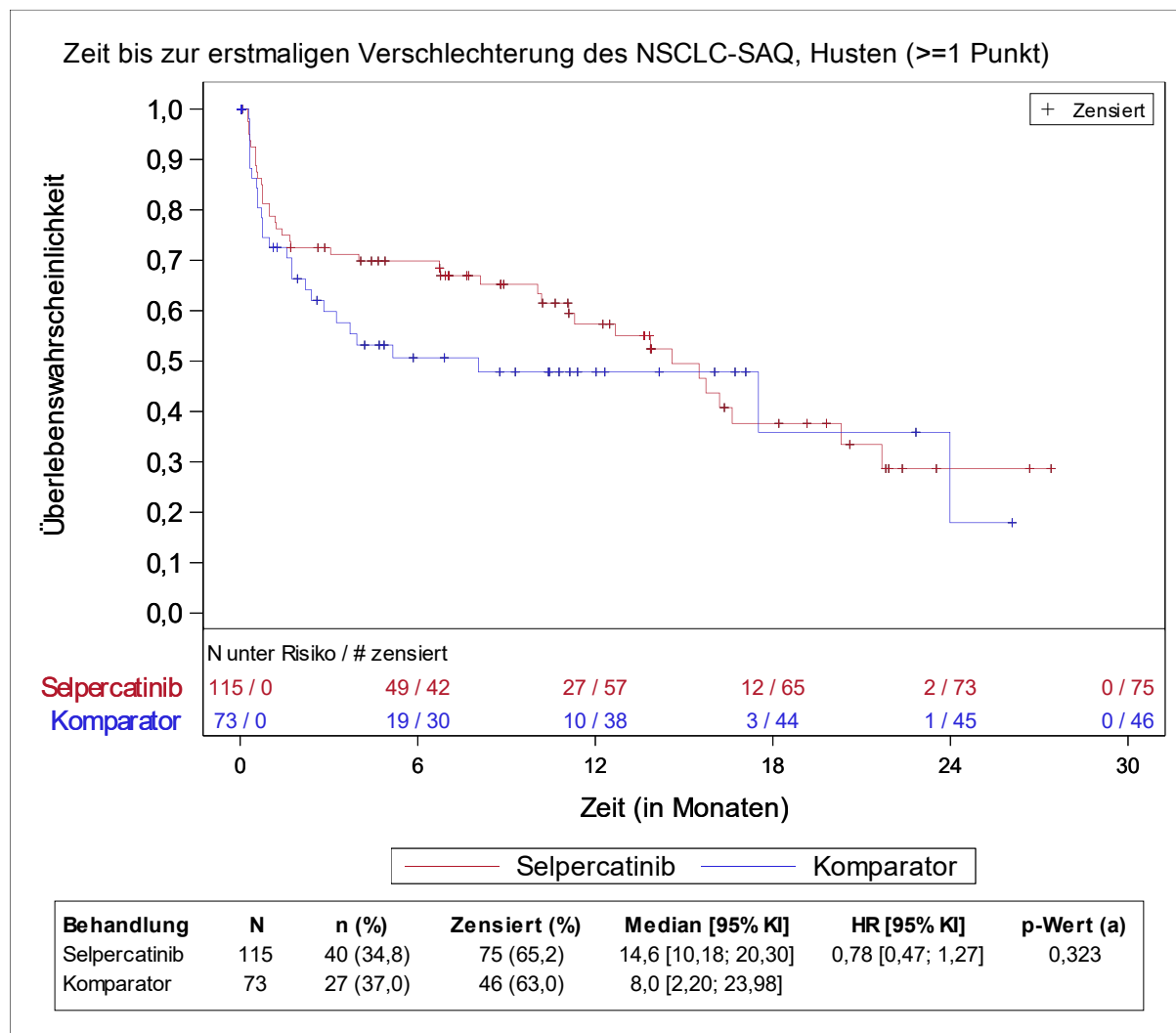


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Husten (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

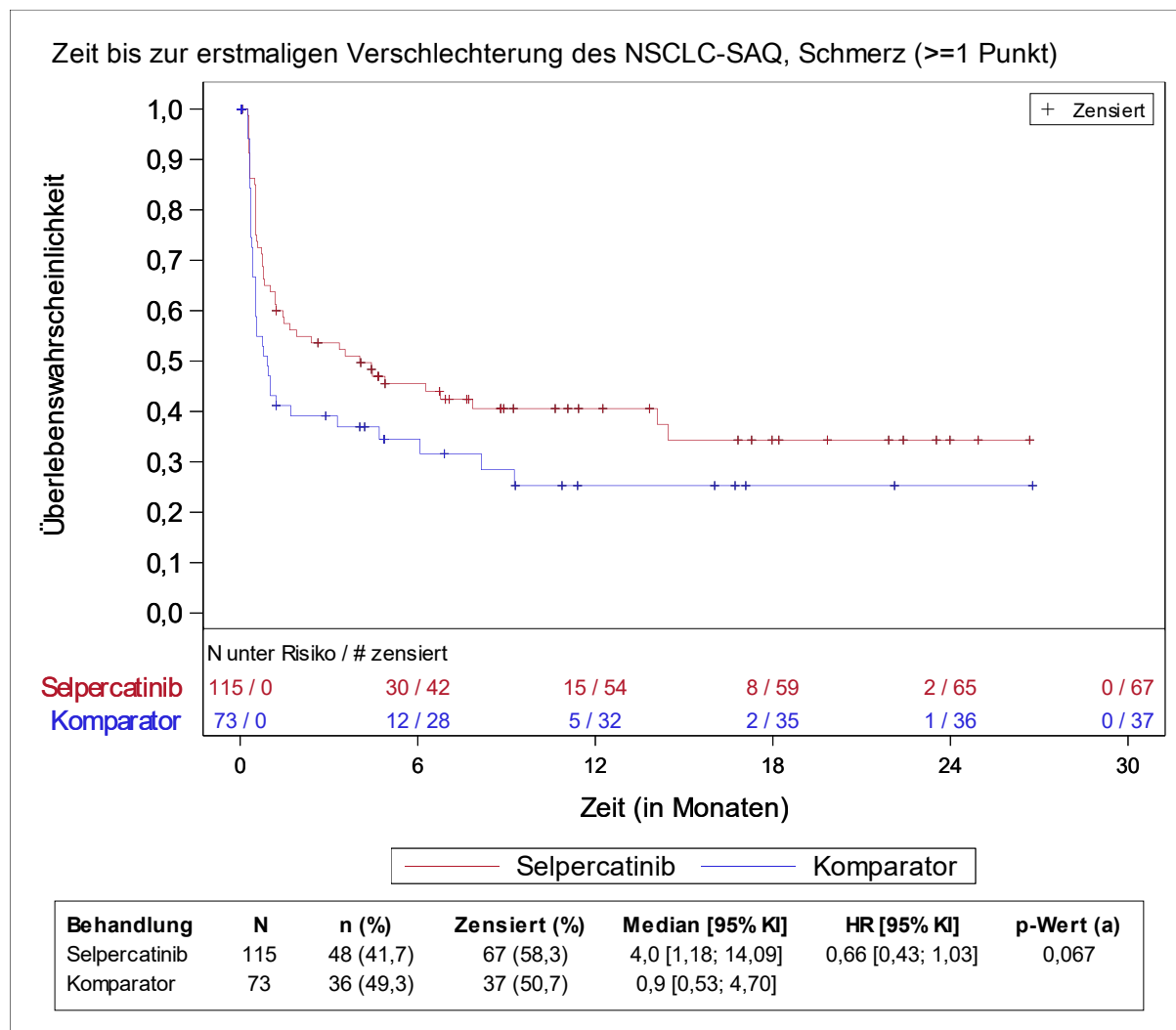


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

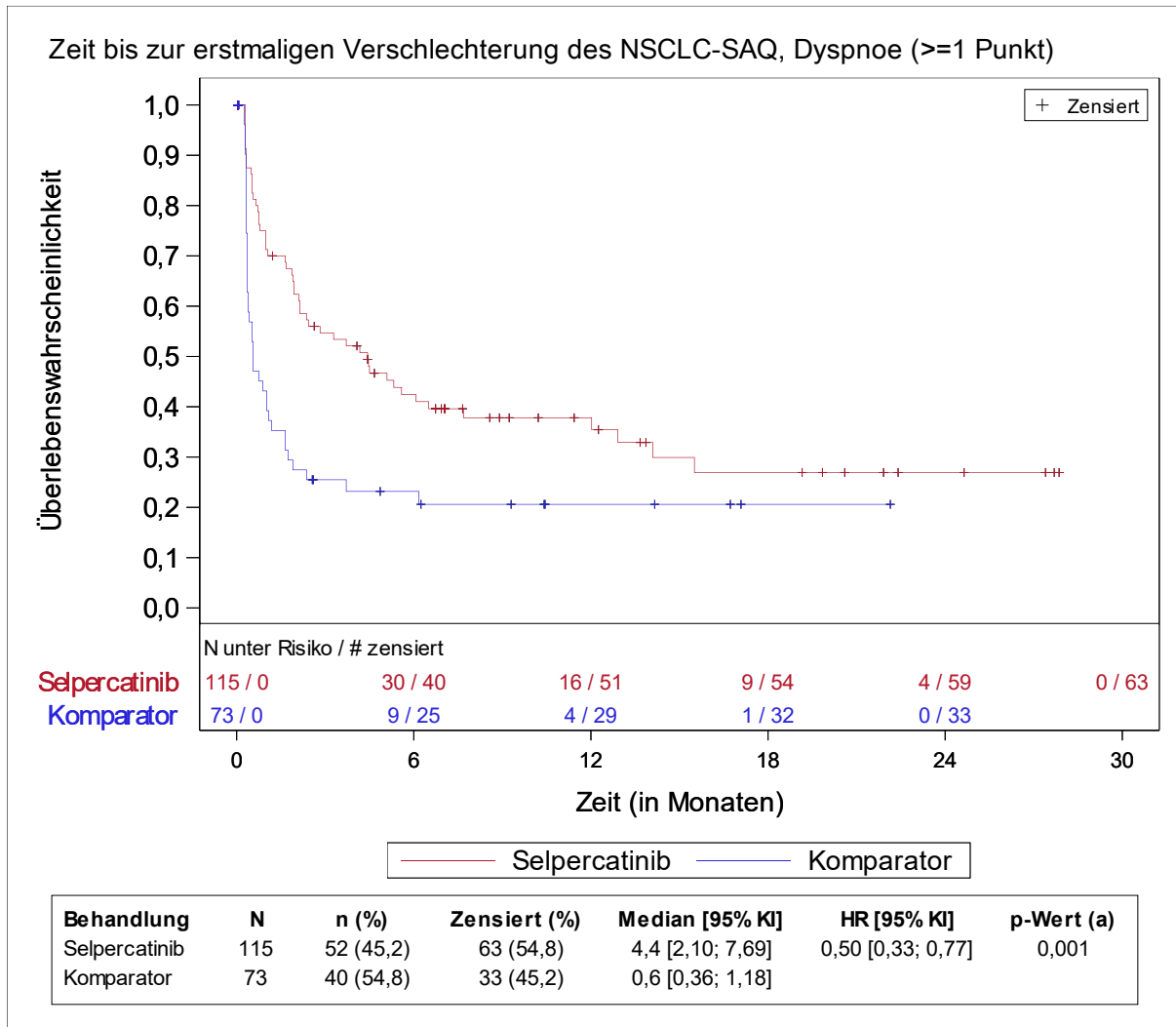


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

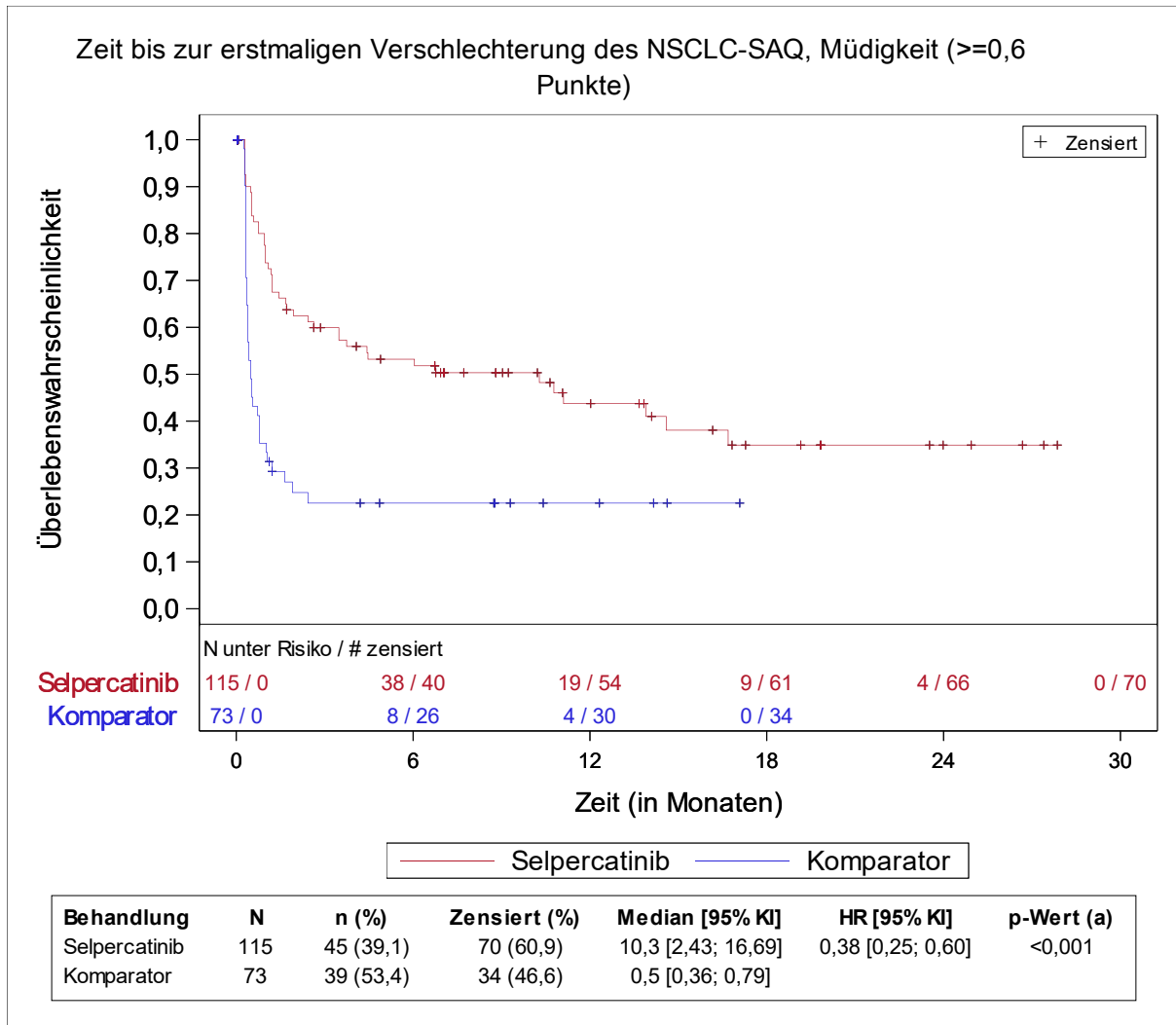


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit ($\geq 0,6$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

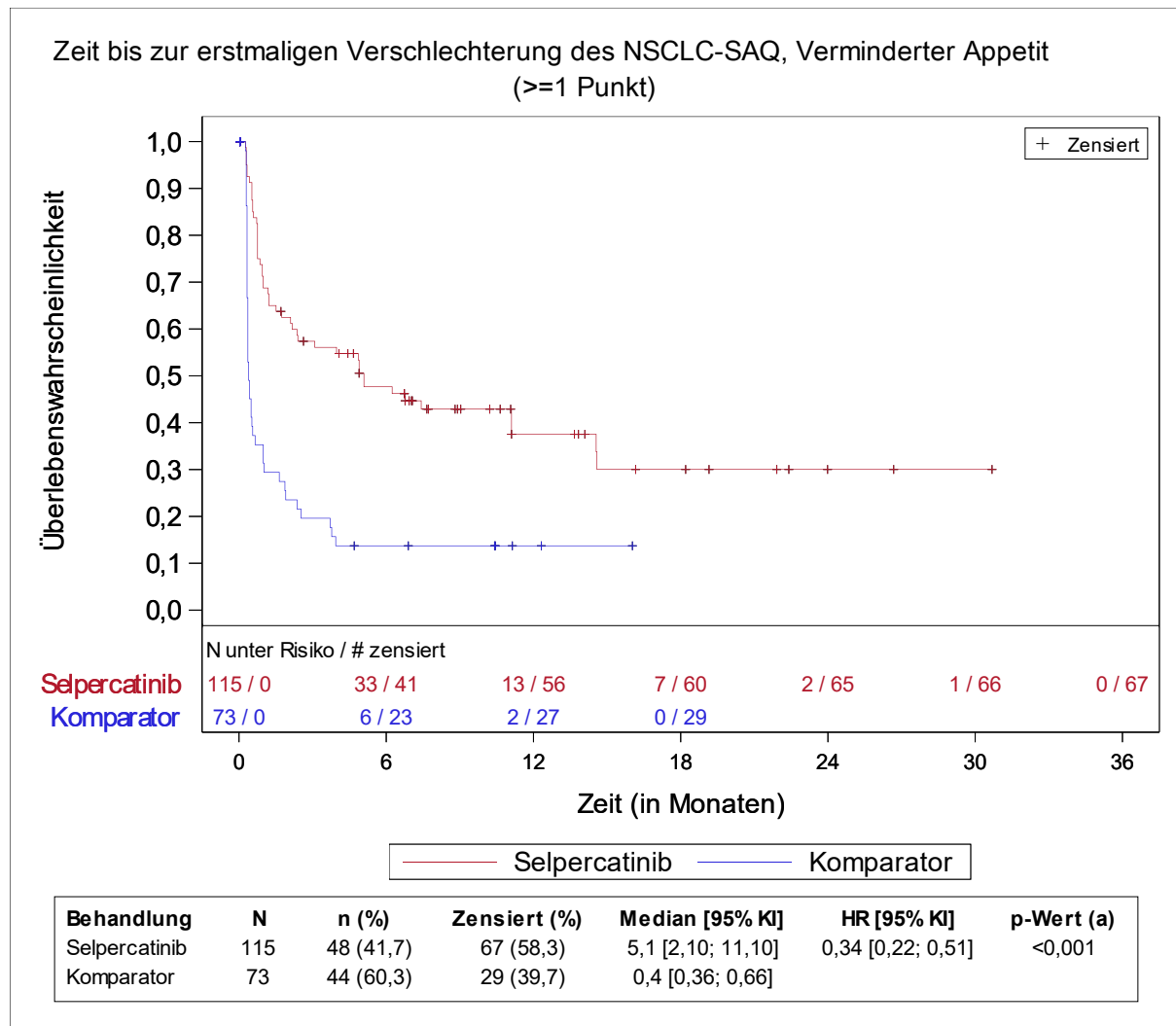


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Die EQ-5D VAS wird an Tag 1 eines jeden Zyklus vor Verabreichung der Studienmedikation und während der Nachbeobachtung bei den geplanten Klinikbesuchen bis zum Krankheitsprogress sowie zum Kurzzeit- und Langzeit-Follow-up erhoben.</p> <p>Für die Auswertung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS wird folgende Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. <p>Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet. Patienten ohne Wert zu Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls bis zur letzten verfügbaren Erhebung keine klinisch relevante Veränderung eingetreten ist, erfolgt eine Zensierung zum Zeitpunkt dieser Erhebung.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert wird mit dem unstratifizierten Log-Rank-Test ermittelt. Alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p> <p>Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.</p> <p>Die Auswertung zur EQ-5D VAS erfolgt anhand der mITT-Pembrolizumab-Population.</p>
<p>Abkürzungen: EQ 5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: EQ 5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde subjektiv, unbeeinflusst von äußeren Faktoren und durch Selbsteinschätzung erfasst. Bis einschließlich Woche 94 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 70% (siehe Tabelle 4-50) erreicht werden. Die Rückläufe sind in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Rücklaufquote^a pro geplanter Visite		
Woche 1	105/115 (91,3)	65/73 (89,0)
Woche 4	102/112 (91,1)	62/71 (87,3)
Woche 7	91/110 (82,7)	56/69 (81,2)
Woche 10	88/110 (80,0)	57/69 (82,6)
Woche 13	91/108 (84,3)	50/64 (78,1)
Woche 16	95/108 (88,0)	52/60 (86,7)
Woche 19	92/107 (86,0)	50/59 (84,7)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 22	93/105 (88,6)	47/55 (85,5)
Woche 25	90/102 (88,2)	46/55 (83,6)
Woche 28	89/102 (87,3)	44/53 (83,0)
Woche 31	89/102 (87,3)	42/49 (85,7)
Woche 34	88/99 (88,9)	41/49 (83,7)
Woche 37	81/97 (83,5)	37/48 (77,1)
Woche 40	80/92 (87,0)	37/45 (82,2)
Woche 43	77/89 (86,5)	34/40 (85,0)
Woche 46	74/88 (84,1)	29/38 (76,3)
Woche 49	71/84 (84,5)	28/32 (87,5)
Woche 52	60/77 (77,9)	25/31 (80,6)
Woche 55	61/73 (83,6)	23/27 (85,2)
Woche 58	55/72 (76,4)	21/26 (80,8)
Woche 61	59/70 (84,3)	18/22 (81,8)
Woche 64	52/65 (80,0)	17/21 (81,0)
Woche 67	51/61 (83,6)	17/20 (85,0)
Woche 70	48/58 (82,8)	16/20 (80,0)
Woche 73	39/55 (70,9)	14/18 (77,8)
Woche 76	39/49 (79,6)	13/15 (86,7)
Woche 79	39/48 (81,3)	12/15 (80,0)
Woche 82	39/45 (86,7)	13/14 (92,9)
Woche 85	35/42 (83,3)	13/14 (92,9)
Woche 88	33/39 (84,6)	12/13 (92,3)
Woche 91	27/38 (71,1)	11/13 (84,6)
Woche 94	27/35 (77,1)	10/13 (76,9)
Woche 97	26/32 (81,3)	7/11 (63,6)
Woche 100	22/27 (81,5)	6/9 (66,7)
Woche 103	19/24 (79,2)	5/7 (71,4)
Woche 106	13/18 (72,2)	3/5 (60,0)
Woche 109	12/15 (80,0)	3/4 (75,0)
Woche 112	11/11 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 115	10/10 (100,0)	2/2 (100,0)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 118	7/8 (87,5)	1/1 (100,0)
Woche 121	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 124	3/3 (100,0)	0/1 (0,0)
Woche 127	2/2 (100,0)	NE
Woche 130	2/2 (100,0)	NE
Woche 133	2/2 (100,0)	NE
Woche 136	1/1 (100,0)	NE
Woche 139	1/1 (100,0)	NE
Woche 142	1/1 (100,0)	NE
Woche 145	1/1 (100,0)	NE
Woche 148	1/1 (100,0)	NE
Woche 151	1/1 (100,0)	NE
Woche 154	1/1 (100,0)	NE

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ITT: Intention-to-treat; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.

Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-up.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesundheitszustand EQ-5D VAS, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung für Gesundheitszustand EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	41/115 (35,7)	NE [13,31; NE]	18/73 (24,7)	NE [12,02; NE]	1,24 [0,71; 2,16] 0,454
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.					

Für die Endpunkte zum Gesundheitszustand basierend auf der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zeigten sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 24 dargestellt.

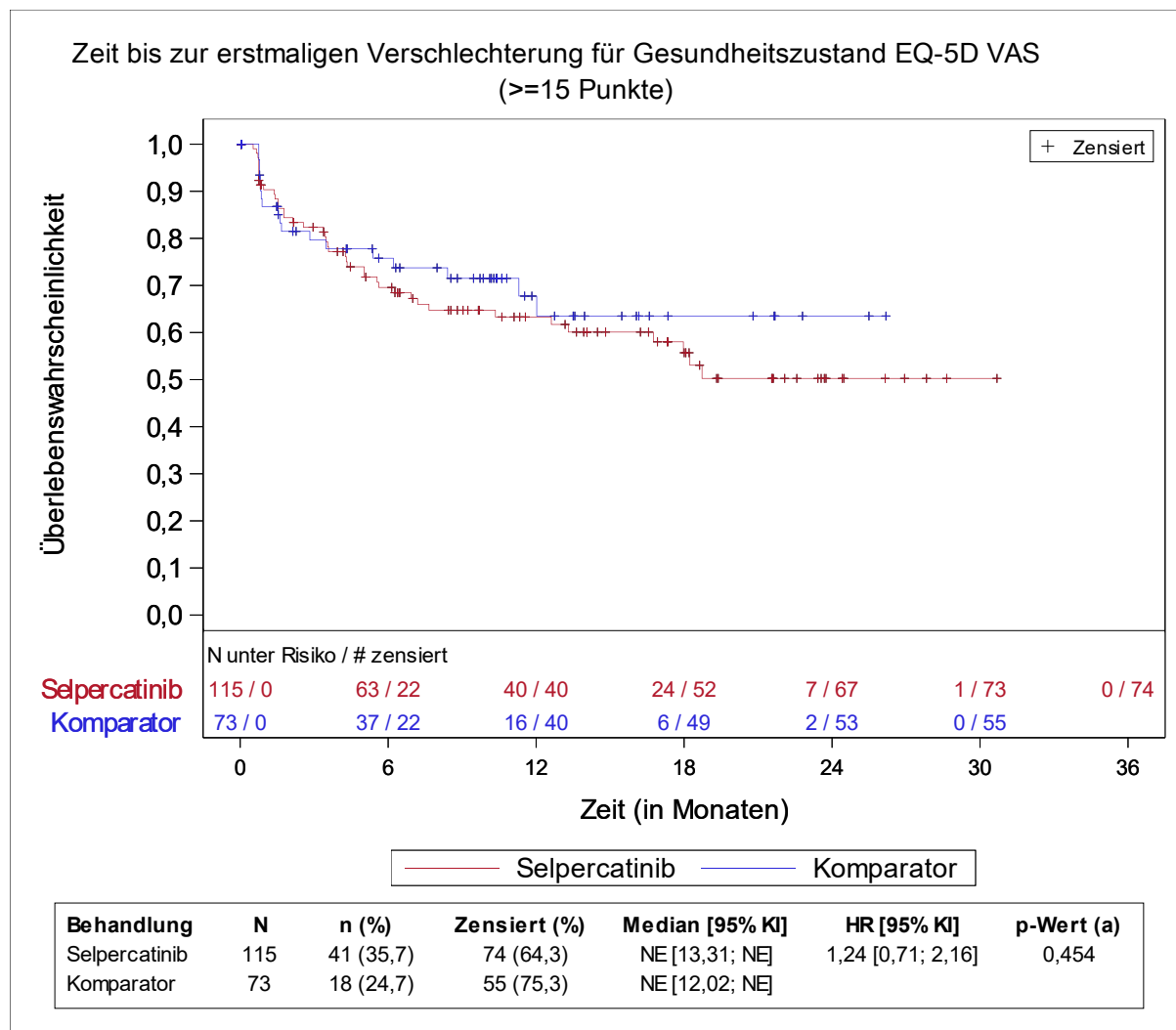


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für Gesundheitszustand EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifzierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird folgender patientenberichteter Fragebogen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30: die Skala globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. <p>Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und bis zum Krankheitsprogress erhoben.</p> <p>Für die Auswertung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen wird folgende Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen basierend auf einer Reduktion der jeweiligen Skala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. <p>Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet. Patienten ohne Wert zu Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls bis zur letzten verfügbaren Erhebung keine klinisch relevante Veränderung eingetreten ist, erfolgt eine Zensierung zum Zeitpunkt dieser Erhebung.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert wird mit dem unstratifizierten Log-Rank-Test ermittelt. Alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p> <p>Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.</p> <p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) werden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet [30]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet werden, werden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten werden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet werden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wird, gelten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. <p>Die Funktionen sowie der globale Gesundheitsstatus werden in der mITT-Pembrolizumab-Population bestimmt.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30</p>	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 wurde subjektiv, unbeeinflusst von äußeren Faktoren und durch Selbsteinschätzung erfasst. Bis einschließlich Woche 94 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 70% (siehe Tabelle 4-44) für den EORTC QLQ-C30 erreicht werden. Weiterhin sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte)					
mITT-Pembrolizumab	63/115 (54,8)	4,5 [2,99; 7,82]	32/73 (43,8)	8,0 [3,48; NE]	1,23 [0,81; 1,89] 0,338

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	51/115 (44,3)	14,1 [5,55; NE]	31/73 (42,5)	7,2 [2,37; NE]	0,82 [0,52; 1,28] 0,379
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	60/115 (52,2)	6,3 [4,17; 15,31]	40/73 (54,8)	3,0 [1,64; 6,21]	0,66 [0,44; 0,99] 0,043
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	47/115 (40,9)	15,2 [5,09; NE]	26/73 (35,6)	9,9 [5,03; NE]	1,03 [0,64; 1,67] 0,896
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	77/115 (67,0)	3,7 [2,73; 5,32]	34/73 (46,6)	4,2 [2,30; 11,30]	1,31 [0,87; 1,96] 0,194
Erstmalige Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥10 Punkte)					
mITT- Pembrolizumab	66/115 (57,4)	4,3 [3,06; 7,66]	40/73 (54,8)	2,8 [1,54; 6,31]	0,79 [0,53; 1,18] 0,245
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme um ≥10 Punkte gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.					

Für die Endpunkte zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsskalen basierend auf der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von ≥10 Punkten zeigten sich in der Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib

gegenüber der Behandlung im Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,99], $p=0,043$). Im Selpercatinib-Arm lag die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Rollenfunktion bei 6,3 Monaten, im Vergleichsarm lag der Median bei 3,0 Monaten.

In den weiteren Funktionsskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Skalen sind in Abbildung 25 bis Abbildung 30 dargestellt.

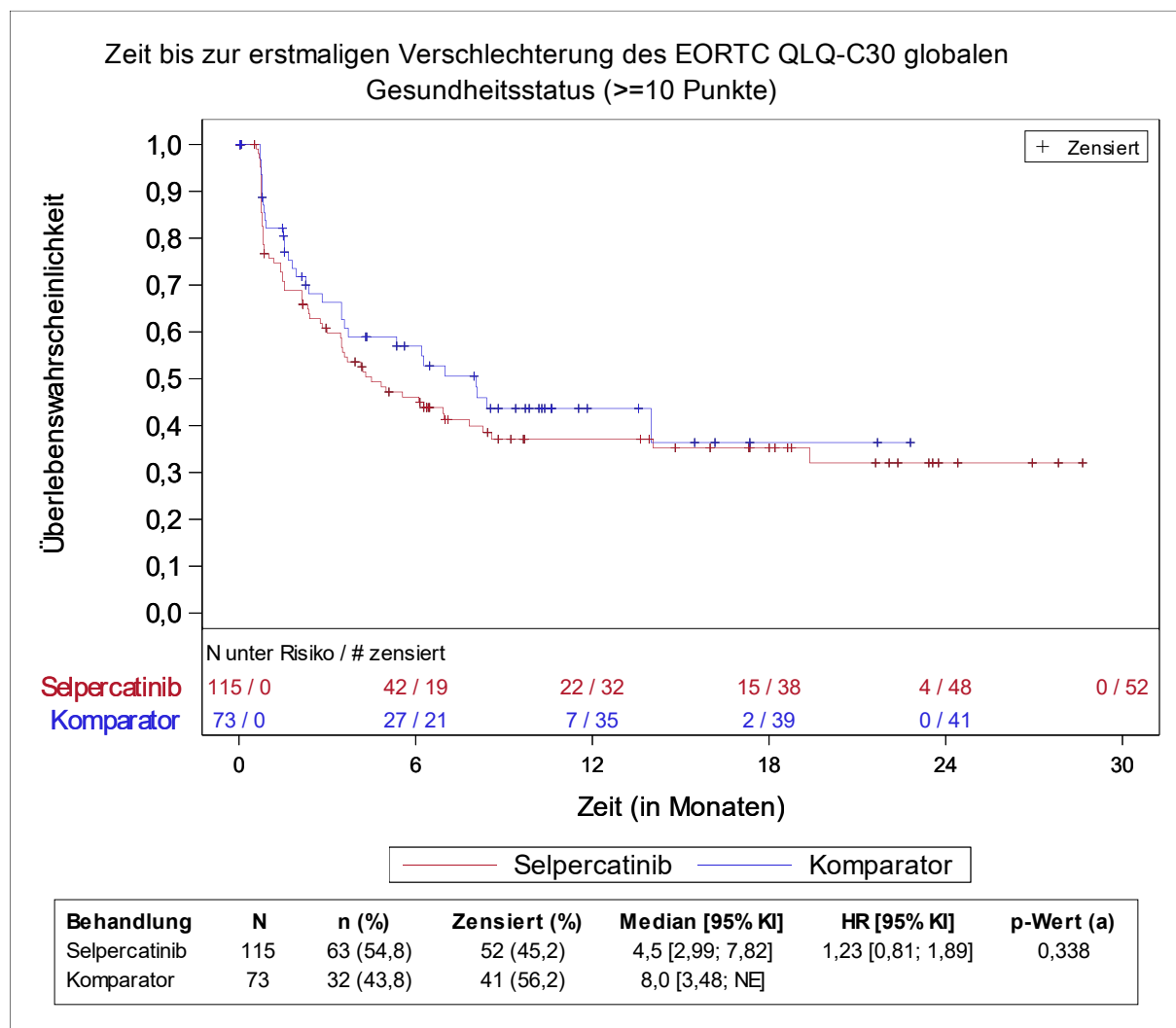


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population;

N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

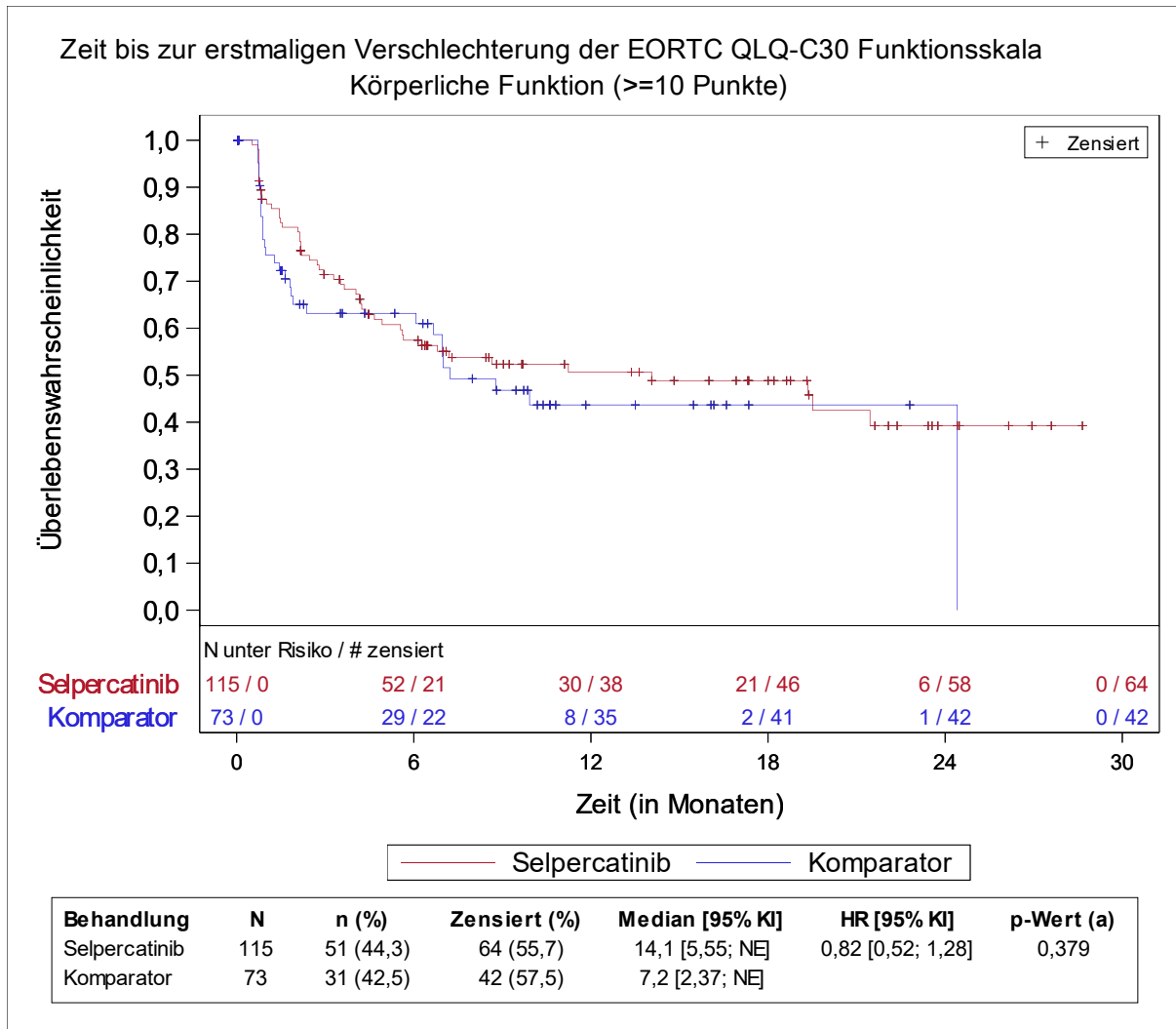


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

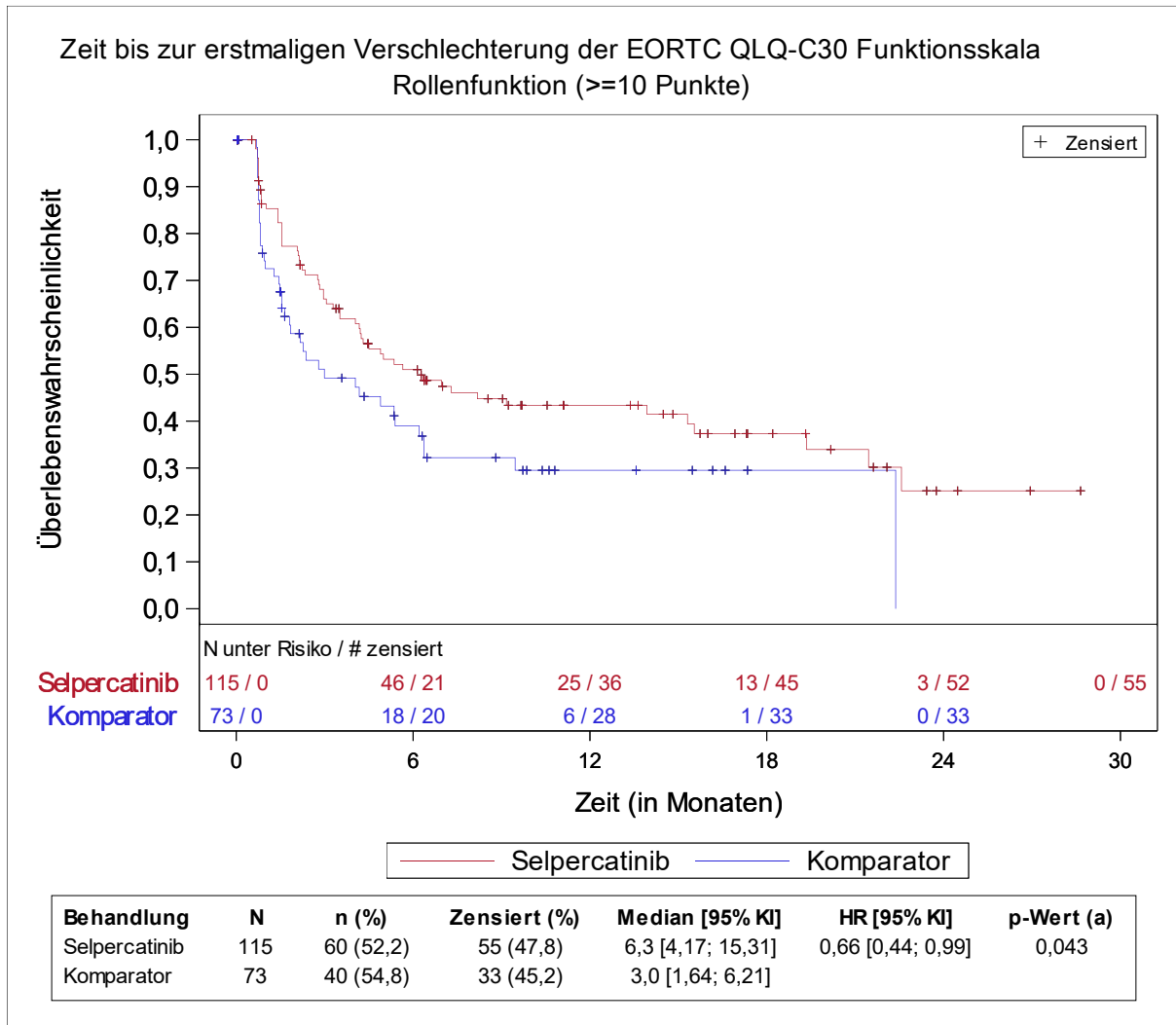


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

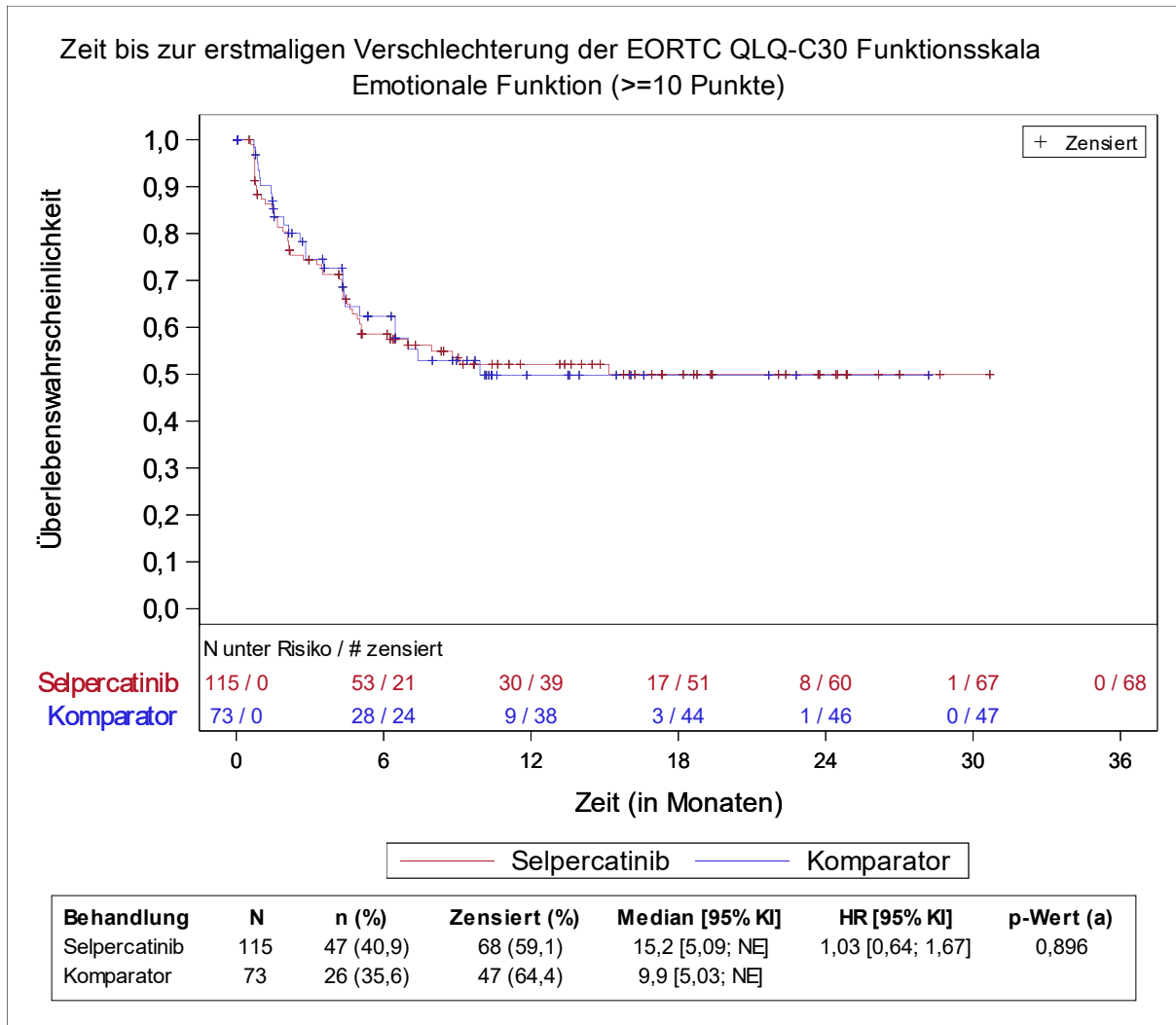


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

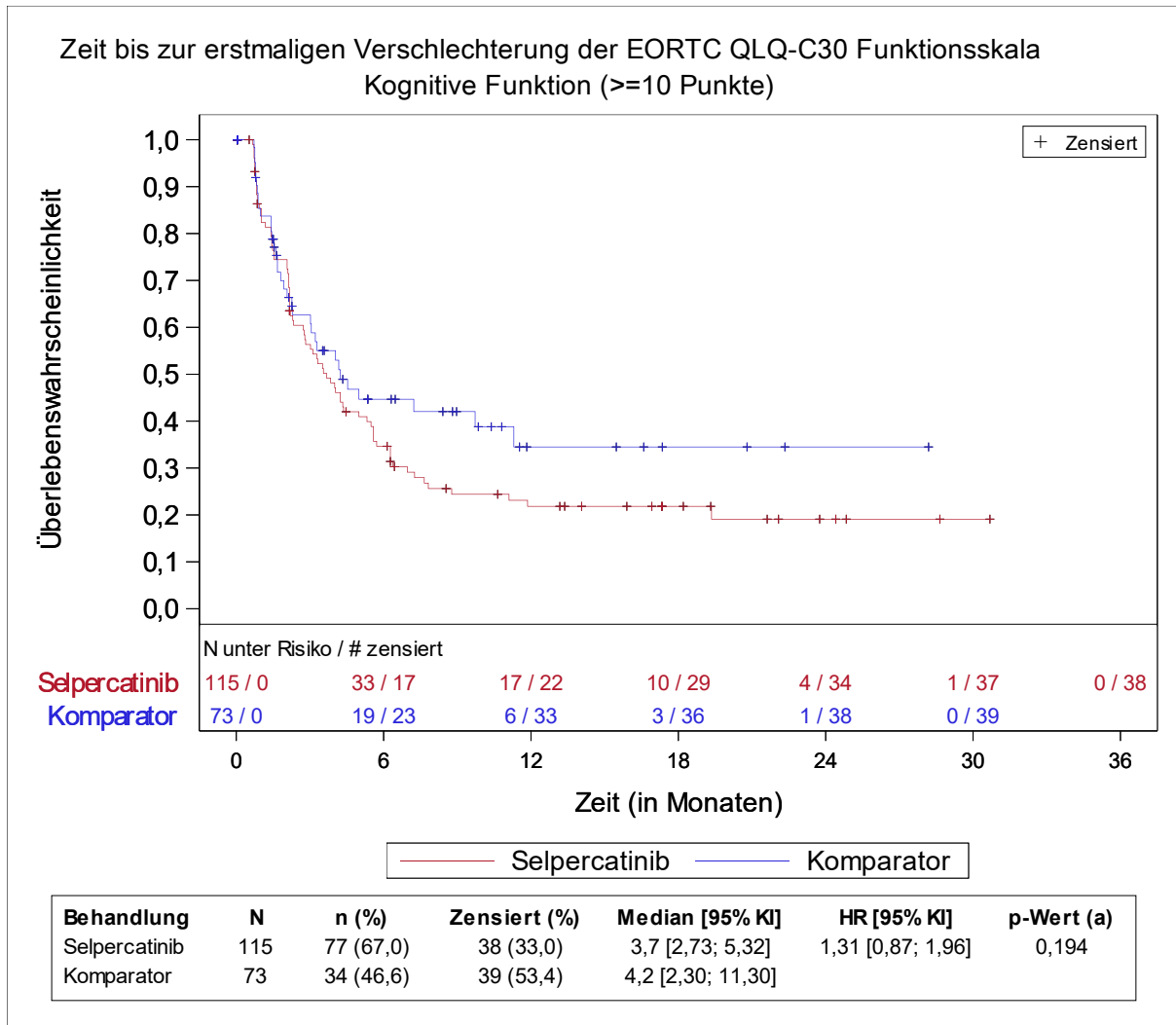


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

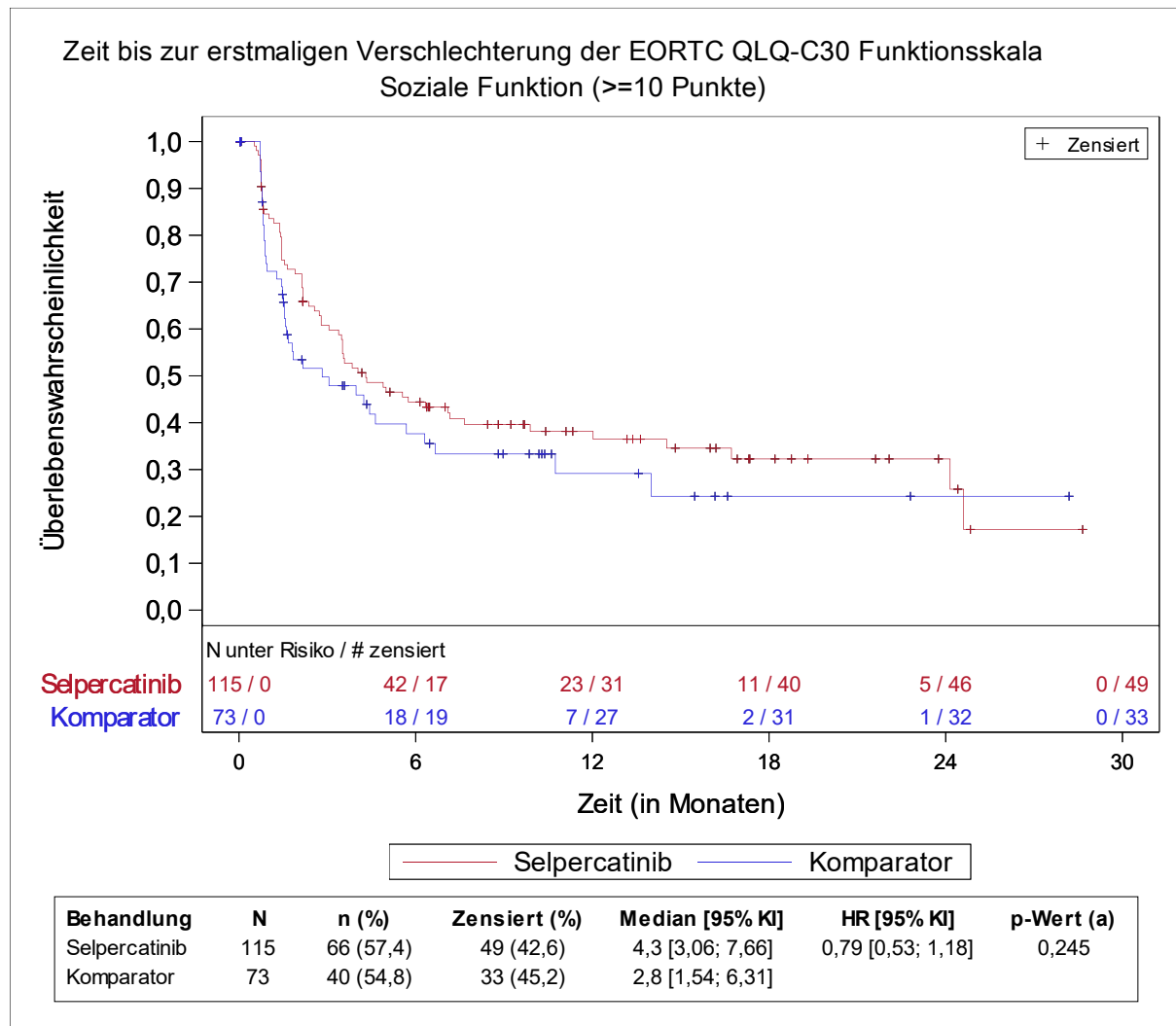


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.9 Sicherheit (Studie LIBRETTO-431)

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-431	<p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 26.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 5.0 eingestuft.</p> <p>Zusätzlich wird die Beeinträchtigung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse anhand des FACT-GP5 und PRO-CTCAE erhoben.</p> <p>Sowohl für unerwünschte Ereignisse als auch den FACT-GP5 wird die Safety-Population herangezogen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>In die Analyse werden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage (SUE: 90 Tage) nach der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt des Beginns des Crossover zu Selpercatinib auftreten, je nachdem, was früher eintritt. Krankheitsassoziierte Ereignisse werden nicht im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit unerwünschtem Ereignis sowie mit Ereigniszeitanalysen. Die mediane Zeit bis zum jeweils ersten unerwünschten Ereignis wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert wird mit dem unstratifizierten Log-Rank-Test ermittelt. Alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p> <p>Eine Zensierung erfolgt, wenn bis zum Ende der Beobachtungszeitraums (bis 30 Tage [UE] bzw. bis 90 Tage [SUE] nach der letzten Dosis oder zum Zeitpunkt des Beginns des Crossover zu Selpercatinib, je nachdem was zuerst auftritt) das jeweilige unerwünschte Ereignis nicht beobachtet wird. Der p-Wert wird mit dem unstratifizierten Log-Rank-Test ermittelt und alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p> <p>Folgende unerwünschte Ereignisse werden im Hauptteil des Dossiers dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grads • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	<p>Folgende unerwünschte Ereignisse werden in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ auftreten • Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach MedDRA SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT. <p>Erleidet ein Patient mehrere PT einer SOC, so wird diese SOC einmalig gezählt.</p> <p>Zur näheren Betrachtung der beschriebenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT erfolgte eine deskriptive Auswertung der statistisch signifikanten UE nach SOC und PT hinsichtlich ihres Abklingens (Resolved-Status) sowie der Dauer der einzelnen Ereignisse. Ein Ereignis wird dabei als resolved gewertet, falls nach erstmaligem Auftreten ebenfalls ein Enddatum vermerkt ist. Die Dauer der einzelnen Ergebnisse ist definiert als die Zeit zwischen erstmaligem Auftreten und Enddatum oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p><u>FACT-GP5</u></p> <p>Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und anschließend alle 7 Tage (± 3 Tage) erhoben.</p> <p>Für die Auswertung wird die folgende Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der jeweiligen Skalenbreite gegenüber Baseline. <p><u>PRO-CTCAE</u></p> <p>Der Fragebogen wird zu Tag 1 eines jeden Zyklus und anschließend alle 7 Tage (± 3 Tage) erhoben.</p> <p>Für die Auswertung der Items wird folgende Ereigniszeitanalyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der jeweiligen Items gegenüber Baseline. <p>Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI berechnet. Patienten ohne Wert zu Baseline werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Falls bis zur letzten verfügbaren Erhebung keine klinisch relevante Veränderung eingetreten ist, erfolgt eine Zensierung zum Zeitpunkt dieser Erhebung.</p> <p>Als Effektschätzer wird das HR (mit 95%-KI) aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Der p-Wert wird mit dem unstratifizierten Log-Rank-Test ermittelt. Alle präsentierten p-Werte werden zweiseitig berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 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.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-431	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Verabreichung der Studienbehandlung erhalten hat (mSAF-Pembrolizumab-Population). Die Analysen für den FACT-GP5 und den PRO-CTCAE wurden in der mITT-Pembrolizumab-Population und basierend auf dem ITT-Prinzip durchgeführt. Bis einschließlich Woche 125 konnten nahezu durchgehend Rücklaufquoten von über 70% (siehe Tabelle 4-57) für den FACT-GP5 und den PRO-CTCAE (siehe Tabelle 4-58) erreicht werden. Insgesamt sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, FACT-GP5 und PRO-CTCAE aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (FACT-GP5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Rücklaufquote^a pro geplanter Visite		
Woche 1	78/115 (67,8)	50/73 (68,5)
Woche 2	99/113 (87,6)	62/71 (87,3)
Woche 3	98/113 (86,7)	61/71 (85,9)
Woche 4	100/112 (89,3)	58/71 (81,7)
Woche 5	102/112 (91,1)	59/70 (84,3)
Woche 6	103/110 (93,6)	59/69 (85,5)
Woche 7	99/110 (90,0)	55/69 (79,7)
Woche 8	96/110 (87,3)	55/69 (79,7)
Woche 9	101/110 (91,8)	60/69 (87,0)
Woche 10	96/110 (87,3)	54/69 (78,3)
Woche 11	99/109 (90,8)	57/67 (85,1)
Woche 12	94/109 (86,2)	55/66 (83,3)
Woche 13	100/108 (92,6)	50/64 (78,1)
Woche 14	93/108 (86,1)	49/62 (79,0)
Woche 15	99/108 (91,7)	53/61 (86,9)
Woche 16	98/108 (90,7)	52/60 (86,7)
Woche 17	100/108 (92,6)	50/60 (83,3)
Woche 18	93/108 (86,1)	51/59 (86,4)
Woche 19	94/107 (87,9)	49/59 (83,1)
Woche 20	94/107 (87,9)	49/56 (87,5)
Woche 21	98/107 (91,6)	49/55 (89,1)
Woche 22	98/105 (93,3)	48/55 (87,3)
Woche 23	95/102 (93,1)	47/55 (85,5)
Woche 24	92/102 (90,2)	48/55 (87,3)
Woche 25	94/102 (92,2)	49/55 (89,1)
Woche 26	91/102 (89,2)	44/55 (80,0)
Woche 27	90/102 (88,2)	44/54 (81,5)
Woche 28	94/102 (92,2)	44/53 (83,0)
Woche 29	89/102 (87,3)	42/50 (84,0)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 30	93/102 (91,2)	40/49 (81,6)
Woche 31	92/102 (90,2)	42/49 (85,7)
Woche 32	86/99 (86,9)	41/49 (83,7)
Woche 33	91/99 (91,9)	41/49 (83,7)
Woche 34	95/99 (96,0)	41/49 (83,7)
Woche 35	91/97 (93,8)	39/48 (81,3)
Woche 36	90/97 (92,8)	38/48 (79,2)
Woche 37	91/97 (93,8)	37/48 (77,1)
Woche 38	82/95 (86,3)	37/45 (82,2)
Woche 39	84/95 (88,4)	37/45 (82,2)
Woche 40	82/92 (89,1)	38/45 (84,4)
Woche 41	81/91 (89,0)	38/43 (88,4)
Woche 42	81/91 (89,0)	29/40 (72,5)
Woche 43	81/89 (91,0)	36/40 (90,0)
Woche 44	79/89 (88,8)	32/40 (80,0)
Woche 45	80/89 (89,9)	33/39 (84,6)
Woche 46	83/88 (94,3)	31/38 (81,6)
Woche 47	75/87 (86,2)	28/36 (77,8)
Woche 48	76/85 (89,4)	28/34 (82,4)
Woche 49	75/84 (89,3)	25/32 (78,1)
Woche 50	70/80 (87,5)	28/31 (90,3)
Woche 51	72/78 (92,3)	27/31 (87,1)
Woche 52	74/77 (96,1)	28/31 (90,3)
Woche 53	68/75 (90,7)	26/29 (89,7)
Woche 54	66/73 (90,4)	24/27 (88,9)
Woche 55	67/73 (91,8)	22/27 (81,5)
Woche 56	63/73 (86,3)	21/26 (80,8)
Woche 57	66/72 (91,7)	23/26 (88,5)
Woche 58	65/72 (90,3)	24/26 (92,3)
Woche 59	63/71 (88,7)	22/26 (84,6)
Woche 60	62/71 (87,3)	20/23 (87,0)
Woche 61	63/70 (90,0)	18/22 (81,8)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 62	59/68 (86,8)	19/21 (90,5)
Woche 63	58/67 (86,6)	17/21 (81,0)
Woche 64	57/65 (87,7)	19/21 (90,5)
Woche 65	56/63 (88,9)	17/20 (85,0)
Woche 66	53/62 (85,5)	17/20 (85,0)
Woche 67	55/61 (90,2)	18/20 (90,0)
Woche 68	55/60 (91,7)	17/20 (85,0)
Woche 69	54/60 (90,0)	18/20 (90,0)
Woche 70	53/58 (91,4)	19/20 (95,0)
Woche 71	52/57 (91,2)	19/19 (100,0)
Woche 72	52/55 (94,5)	16/19 (84,2)
Woche 73	51/55 (92,7)	17/18 (94,4)
Woche 74	47/52 (90,4)	16/17 (94,1)
Woche 75	43/50 (86,0)	15/16 (93,8)
Woche 76	43/49 (87,8)	12/15 (80,0)
Woche 77	45/49 (91,8)	14/15 (93,3)
Woche 78	45/49 (91,8)	15/15 (100,0)
Woche 79	43/48 (89,6)	12/15 (80,0)
Woche 80	39/48 (81,3)	11/14 (78,6)
Woche 81	42/45 (93,3)	12/14 (85,7)
Woche 82	40/45 (88,9)	13/14 (92,9)
Woche 83	42/45 (93,3)	11/14 (78,6)
Woche 84	38/45 (84,4)	12/14 (85,7)
Woche 85	40/42 (95,2)	11/14 (78,6)
Woche 86	36/42 (85,7)	13/13 (100,0)
Woche 87	34/42 (81,0)	12/13 (92,3)
Woche 88	32/39 (82,1)	13/13 (100,0)
Woche 89	31/39 (79,5)	12/13 (92,3)
Woche 90	33/38 (86,8)	13/13 (100,0)
Woche 91	30/38 (78,9)	11/13 (84,6)
Woche 92	32/37 (86,5)	11/13 (84,6)
Woche 93	30/35 (85,7)	12/13 (92,3)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 94	32/35 (91,4)	12/13 (92,3)
Woche 95	28/34 (82,4)	12/12 (100,0)
Woche 96	28/33 (84,8)	11/12 (91,7)
Woche 97	27/32 (84,4)	9/11 (81,8)
Woche 98	25/30 (83,3)	9/9 (100,0)
Woche 99	23/27 (85,2)	8/9 (88,9)
Woche 100	23/27 (85,2)	8/9 (88,9)
Woche 101	21/26 (80,8)	8/8 (100,0)
Woche 102	24/25 (96,0)	7/8 (87,5)
Woche 103	24/24 (100,0)	4/7 (57,1)
Woche 104	20/23 (87,0)	4/5 (80,0)
Woche 105	20/21 (95,2)	4/5 (80,0)
Woche 106	17/18 (94,4)	5/5 (100,0)
Woche 107	15/17 (88,2)	4/4 (100,0)
Woche 108	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 109	14/15 (93,3)	4/4 (100,0)
Woche 110	12/14 (85,7)	4/4 (100,0)
Woche 111	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 112	9/11 (81,8)	4/4 (100,0)
Woche 113	10/11 (90,9)	4/4 (100,0)
Woche 114	10/10 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 115	9/10 (90,0)	2/2 (100,0)
Woche 116	8/9 (88,9)	2/2 (100,0)
Woche 117	9/9 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 118	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 119	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 120	6/7 (85,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 122	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 123	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 124	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 125	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 126	2/3 (66,7)	NE
Woche 127	2/2 (100,0)	NE
Woche 128	2/2 (100,0)	NE
Woche 129	2/2 (100,0)	NE
Woche 130	2/2 (100,0)	NE
Woche 131	2/2 (100,0)	NE
Woche 132	2/2 (100,0)	NE
Woche 133	2/2 (100,0)	NE
Woche 134	2/2 (100,0)	NE
Woche 135	1/1 (100,0)	NE
Woche 136	1/1 (100,0)	NE
Woche 137	1/1 (100,0)	NE
Woche 138	1/1 (100,0)	NE
Woche 139	1/1 (100,0)	NE
Woche 140	1/1 (100,0)	NE
Woche 141	1/1 (100,0)	NE
Woche 142	1/1 (100,0)	NE
Woche 143	1/1 (100,0)	NE
Woche 144	1/1 (100,0)	NE
Woche 145	1/1 (100,0)	NE
Woche 146	1/1 (100,0)	NE
Woche 147	1/1 (100,0)	NE
Woche 148	1/1 (100,0)	NE
Woche 149	1/1 (100,0)	NE
Woche 150	1/1 (100,0)	NE
Woche 151	1/1 (100,0)	NE
Woche 152	1/1 (100,0)	NE
Woche 153	1/1 (100,0)	NE
Woche 154	1/1 (100,0)	NE
Woche 155	1/1 (100,0)	NE
Woche 156	1/1 (100,0)	NE

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Datenschnitt: 01. Mai 2023		
Abkürzungen: FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; ITT: Intention-to-treat; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		
a: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.		
Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-up.		

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten der Patientenfragebögen (PRO-CTCAE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Rücklaufquote^a pro geplanter Visite		
Woche 1	80/115 (69,6)	50/73 (68,5)
Woche 2	100/113 (88,5)	61/71 (85,9)
Woche 3	97/113 (85,8)	60/71 (84,5)
Woche 4	99/112 (88,4)	57/71 (80,3)
Woche 5	101/112 (90,2)	58/70 (82,9)
Woche 6	102/110 (92,7)	58/69 (84,1)
Woche 7	98/110 (89,1)	54/69 (78,3)
Woche 8	96/110 (87,3)	54/69 (78,3)
Woche 9	100/110 (90,9)	59/69 (85,5)
Woche 10	95/110 (86,4)	53/69 (76,8)
Woche 11	98/109 (89,9)	56/67 (83,6)
Woche 12	94/109 (86,2)	54/66 (81,8)
Woche 13	99/108 (91,7)	49/64 (76,6)
Woche 14	92/108 (85,2)	48/62 (77,4)
Woche 15	98/108 (90,7)	52/61 (85,2)
Woche 16	97/108 (89,8)	51/60 (85,0)
Woche 17	99/108 (91,7)	49/60 (81,7)
Woche 18	92/108 (85,2)	50/59 (84,7)
Woche 19	93/107 (86,9)	48/59 (81,4)
Woche 20	93/107 (86,9)	48/56 (85,7)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 21	97/107 (90,7)	48/55 (87,3)
Woche 22	97/105 (92,4)	47/55 (85,5)
Woche 23	94/102 (92,2)	46/55 (83,6)
Woche 24	91/102 (89,2)	47/55 (85,5)
Woche 25	94/102 (92,2)	48/55 (87,3)
Woche 26	90/102 (88,2)	44/55 (80,0)
Woche 27	89/102 (87,3)	43/54 (79,6)
Woche 28	94/102 (92,2)	43/53 (81,1)
Woche 29	88/102 (86,3)	41/50 (82,0)
Woche 30	92/102 (90,2)	39/49 (79,6)
Woche 31	92/102 (90,2)	41/49 (83,7)
Woche 32	85/99 (85,9)	40/49 (81,6)
Woche 33	90/99 (90,9)	40/49 (81,6)
Woche 34	94/99 (94,9)	40/49 (81,6)
Woche 35	90/97 (92,8)	38/48 (79,2)
Woche 36	89/97 (91,8)	37/48 (77,1)
Woche 37	90/97 (92,8)	36/48 (75,0)
Woche 38	82/95 (86,3)	36/45 (80,0)
Woche 39	83/95 (87,4)	36/45 (80,0)
Woche 40	81/92 (88,0)	37/45 (82,2)
Woche 41	80/91 (87,9)	37/43 (86,0)
Woche 42	80/91 (87,9)	29/40 (72,5)
Woche 43	80/89 (89,9)	36/40 (90,0)
Woche 44	78/89 (87,6)	32/40 (80,0)
Woche 45	80/89 (89,9)	33/39 (84,6)
Woche 46	82/88 (93,2)	31/38 (81,6)
Woche 47	74/87 (85,1)	28/36 (77,8)
Woche 48	75/85 (88,2)	28/34 (82,4)
Woche 49	74/84 (88,1)	25/32 (78,1)
Woche 50	70/80 (87,5)	28/31 (90,3)
Woche 51	71/78 (91,0)	27/31 (87,1)
Woche 52	73/77 (94,8)	28/31 (90,3)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 53	68/75 (90,7)	26/29 (89,7)
Woche 54	65/73 (89,0)	24/27 (88,9)
Woche 55	66/73 (90,4)	22/27 (81,5)
Woche 56	62/73 (84,9)	21/26 (80,8)
Woche 57	65/72 (90,3)	23/26 (88,5)
Woche 58	64/72 (88,9)	24/26 (92,3)
Woche 59	62/71 (87,3)	22/26 (84,6)
Woche 60	62/71 (87,3)	20/23 (87,0)
Woche 61	62/70 (88,6)	18/22 (81,8)
Woche 62	58/68 (85,3)	19/21 (90,5)
Woche 63	57/67 (85,1)	17/21 (81,0)
Woche 64	56/65 (86,2)	19/21 (90,5)
Woche 65	55/63 (87,3)	17/20 (85,0)
Woche 66	52/62 (83,9)	17/20 (85,0)
Woche 67	54/61 (88,5)	18/20 (90,0)
Woche 68	54/60 (90,0)	17/20 (85,0)
Woche 69	54/60 (90,0)	18/20 (90,0)
Woche 70	52/58 (89,7)	19/20 (95,0)
Woche 71	52/57 (91,2)	19/19 (100,0)
Woche 72	52/55 (94,5)	16/19 (84,2)
Woche 73	51/55 (92,7)	17/18 (94,4)
Woche 74	47/52 (90,4)	16/17 (94,1)
Woche 75	43/50 (86,0)	15/16 (93,8)
Woche 76	43/49 (87,8)	12/15 (80,0)
Woche 77	46/49 (93,9)	14/15 (93,3)
Woche 78	45/49 (91,8)	15/15 (100,0)
Woche 79	43/48 (89,6)	12/15 (80,0)
Woche 80	39/48 (81,3)	11/14 (78,6)
Woche 81	42/45 (93,3)	12/14 (85,7)
Woche 82	40/45 (88,9)	13/14 (92,9)
Woche 83	42/45 (93,3)	11/14 (78,6)
Woche 84	38/45 (84,4)	12/14 (85,7)

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 85	40/42 (95,2)	11/14 (78,6)
Woche 86	36/42 (85,7)	13/13 (100,0)
Woche 87	34/42 (81,0)	12/13 (92,3)
Woche 88	32/39 (82,1)	13/13 (100,0)
Woche 89	31/39 (79,5)	12/13 (92,3)
Woche 90	33/38 (86,8)	13/13 (100,0)
Woche 91	31/38 (81,6)	11/13 (84,6)
Woche 92	33/37 (89,2)	11/13 (84,6)
Woche 93	30/35 (85,7)	12/13 (92,3)
Woche 94	32/35 (91,4)	12/13 (92,3)
Woche 95	28/34 (82,4)	12/12 (100,0)
Woche 96	28/33 (84,8)	11/12 (91,7)
Woche 97	28/32 (87,5)	9/11 (81,8)
Woche 98	25/30 (83,3)	9/9 (100,0)
Woche 99	24/27 (88,9)	8/9 (88,9)
Woche 100	23/27 (85,2)	8/9 (88,9)
Woche 101	22/26 (84,6)	8/8 (100,0)
Woche 102	24/25 (96,0)	7/8 (87,5)
Woche 103	24/24 (100,0)	4/7 (57,1)
Woche 104	20/23 (87,0)	4/5 (80,0)
Woche 105	21/21 (100,0)	4/5 (80,0)
Woche 106	17/18 (94,4)	5/5 (100,0)
Woche 107	15/17 (88,2)	4/4 (100,0)
Woche 108	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 109	14/15 (93,3)	4/4 (100,0)
Woche 110	12/14 (85,7)	4/4 (100,0)
Woche 111	14/14 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 112	9/11 (81,8)	4/4 (100,0)
Woche 113	10/11 (90,9)	4/4 (100,0)
Woche 114	10/10 (100,0)	4/4 (100,0)
Woche 115	9/10 (90,0)	2/2 (100,0)
Woche 116	8/9 (88,9)	2/2 (100,0)

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

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 117	9/9 (100,0)	2/2 (100,0)
Woche 118	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 119	7/7 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 120	6/7 (85,7)	1/1 (100,0)
Woche 121	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 122	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 123	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 124	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 125	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Woche 126	2/3 (66,7)	NE
Woche 127	2/2 (100,0)	NE
Woche 128	2/2 (100,0)	NE
Woche 129	2/2 (100,0)	NE
Woche 130	2/2 (100,0)	NE
Woche 131	2/2 (100,0)	NE
Woche 132	2/2 (100,0)	NE
Woche 133	2/2 (100,0)	NE
Woche 134	2/2 (100,0)	NE
Woche 135	1/1 (100,0)	NE
Woche 136	1/1 (100,0)	NE
Woche 137	1/1 (100,0)	NE
Woche 138	1/1 (100,0)	NE
Woche 139	1/1 (100,0)	NE
Woche 140	1/1 (100,0)	NE
Woche 141	1/1 (100,0)	NE
Woche 142	1/1 (100,0)	NE
Woche 143	1/1 (100,0)	NE
Woche 144	1/1 (100,0)	NE
Woche 145	1/1 (100,0)	NE
Woche 146	1/1 (100,0)	NE
Woche 147	1/1 (100,0)	NE
Woche 148	1/1 (100,0)	NE

Visite	Selpercatinib n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)
Woche 149	1/1 (100,0)	NE
Woche 150	1/1 (100,0)	NE
Woche 151	1/1 (100,0)	NE
Woche 152	1/1 (100,0)	NE
Woche 153	1/1 (100,0)	NE
Woche 154	1/1 (100,0)	NE
Woche 155	1/1 (100,0)	NE
Woche 156	1/1 (100,0)	NE
<p>Datenschnitt: 01. Mai 2023</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-treat; mITT- Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>a: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem beantworteten Fragebogen bei der entsprechenden Visite an den Patienten, von denen Daten erwartet werden.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt Daten bis zum Therapiewechsel einschließlich des Safety Follow-up.</p>		

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

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad)					
mSAF	115/115 (100,0)	0,3 [0,23; 0,26]	71/72 (98,6)	0,1 [0,10; 0,13]	0,85 [0,62; 1,15] 0,305
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis^c					
mSAF	40/115 (34,8)	NE [21,49; NE]	20/72 (27,8)	NE [NE; NE]	1,08 [0,63; 1,85] 0,776
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3					
mSAF	79/115 (68,7)	4,5 [2,10; 9,36]	43/72 (59,7)	7,0 [2,92; 16,79]	1,19 [0,82; 1,72] 0,368
Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse^c					
mSAF	10/115 (8,7)	NE [NE; NE]	2/72 (2,8)	NE [NE; NE]	2,84 [0,62; 13,02] 0,160
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mSAF-Pembrolizumab: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
c: Es werden alle Ereignisse berücksichtigt ungeachtet dessen, ob sie als behandlungsbedingt eingestuft wurden oder nicht. Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell geschätzt.					

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, eines schweren unerwünschten Ereignisses und der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen bestand kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 31 bis Abbildung 34 dargestellt.

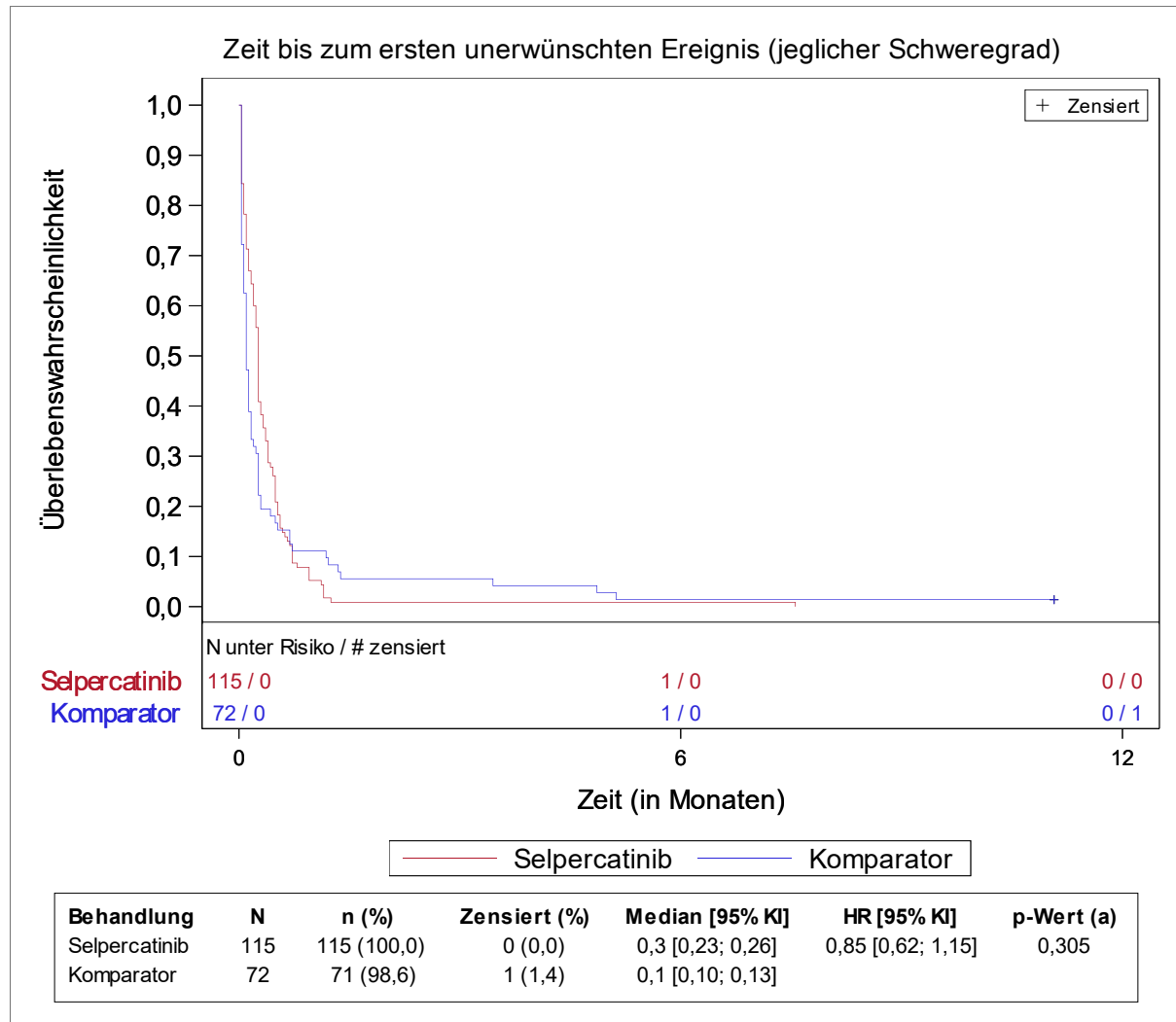


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mSAF-Pembrolizumab: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell geschätzt.

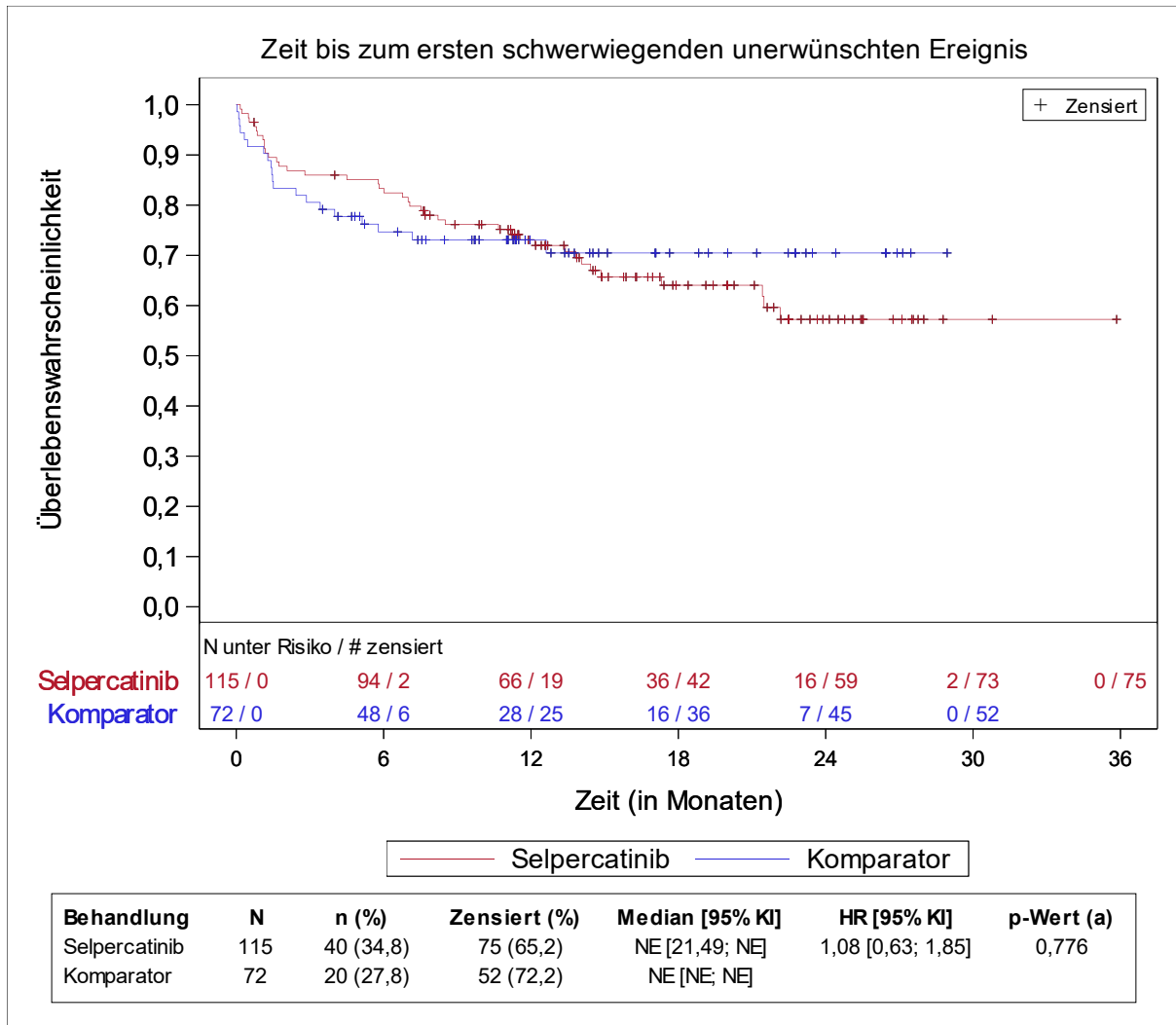


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mSAF-Pembrolizumab: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell geschätzt.

Es werden alle Ereignisse berücksichtigt ungeachtet dessen, ob sie als behandlungsbedingt eingestuft wurden oder nicht.

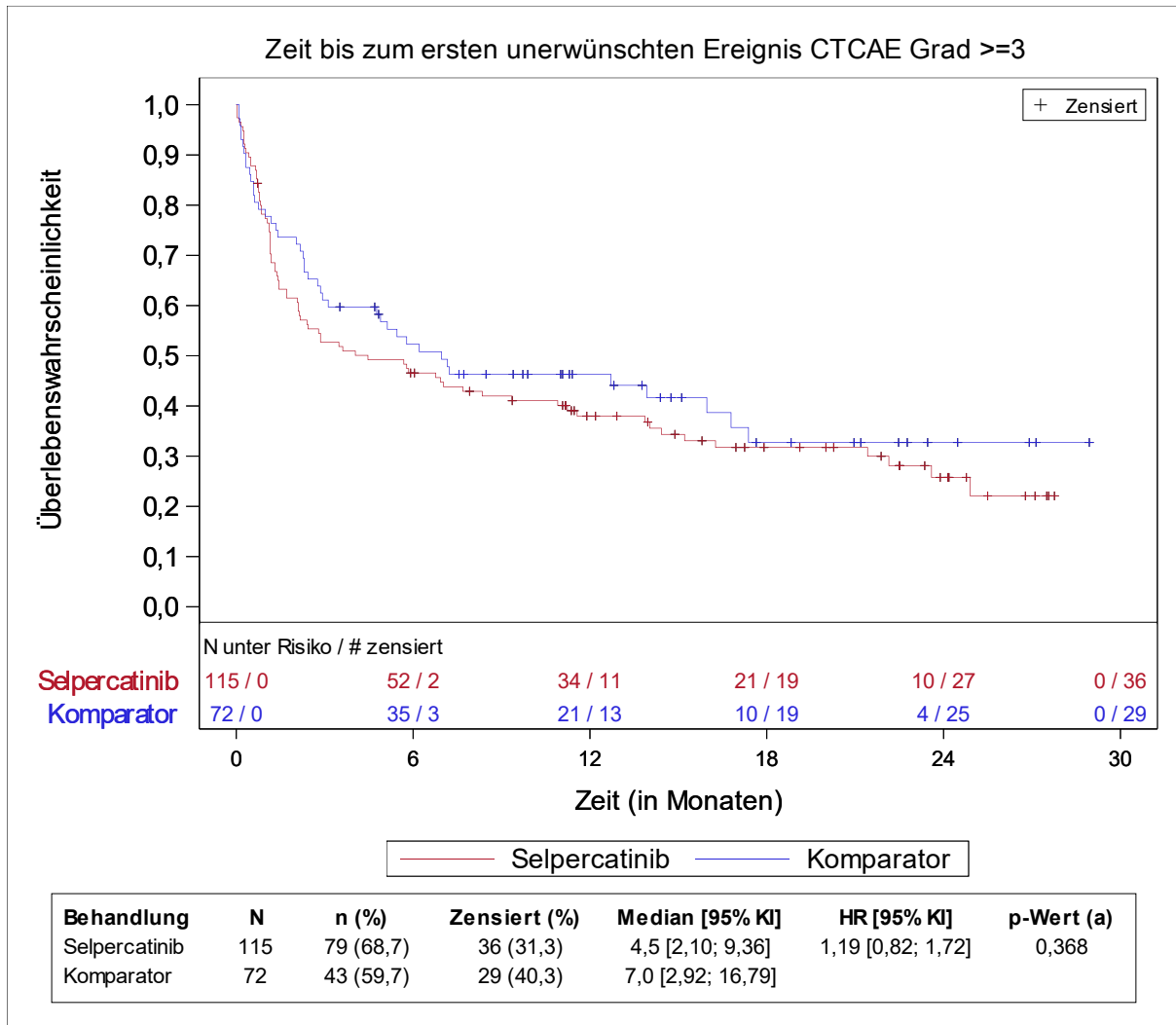


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall; mSAF-Pembrolizumab: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell geschätzt.

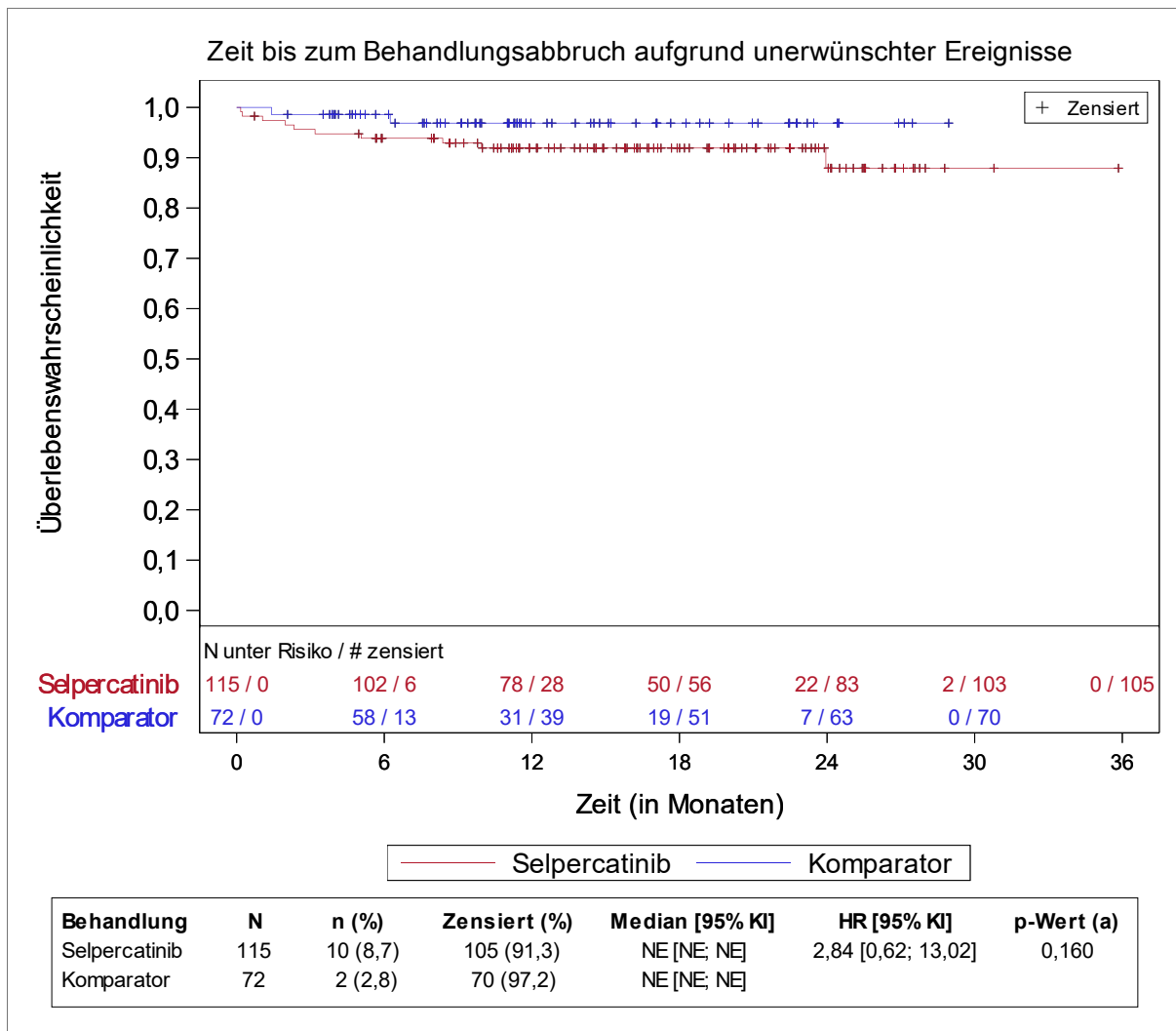


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mSAF-Pembrolizumab: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell geschätzt.

Es werden alle Ereignisse berücksichtigt ungeachtet dessen, ob sie als behandlungsbedingt eingestuft wurden oder nicht.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Tabelle und Kaplan-Meier-Kurven für die häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Selpercatinib zählen das PT Obstipation, PT Übelkeit, PT Erbrechen, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Asthenie, PT Fieber, PT Appetit vermindert, PT Hyperglykämie, PT Pruritus, PT Dyspnoe, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Anämie, PT Neutropenie, PT Tränensekretion verstärkt.

Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Selpercatinib zählen die PT Aspartat-Aminotransferase erhöht, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht, PT Elektrokardiogramm QT verlängert, PT Bilirubin konjugiert erhöht, PT Diarrhö, PT Mundtrockenheit, PT Hypokalzämie, SOC Gefäßerkrankungen, PT Hypertonie, SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Die Tabelle und Kaplan-Meier-Kurven für die häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

Zu den häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Selpercatinib zählt die SOC Untersuchungen. Es zeigen sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.

Die Tabelle und Kaplan-Meier-Kurven für die häufigen schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

Zu den häufigen schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm auftraten) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Selpercatinib zählen die PT Neutrophilenzahl erniedrigt, SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Anämie, PT Neutropenie.

Zu den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Selpercatinib zählt die SOC Untersuchungen, PT Alanin-Aminotransferase erhöht, PT Aspartat-Aminotransferase erhöht, PT Elektrokardiogramm QT verlängert, SOC Gefäßerkrankungen, PT Hypertonie.

Die Tabelle der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, ist in Anhang 4-G zu finden.

Für die statistisch signifikanten häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigt sich eine hohe Rate an aufgelösten Ereignissen in beiden Behandlungsarmen. Für den Selpercatinib-Arm gilt dies insbesondere für die Mehrzahl der Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von Selpercatinib, darunter die PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (98,0% resolved), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (99,1% resolved), PT Bilirubin im Blut erhöht (96,8% resolved), PT Elektrokardiogramm QT verlängert (97,4% resolved), PT Bilirubin konjugiert erhöht (97,7% resolved), PT Diarrhö (91,5% resolved) sowie PT Hypokalzämie (87,5% resolved). Lediglich für die PT Mundtrockenheit (54,4% resolved), SOC Gefäßerkrankungen (69,6% resolved), PT Hypertonie (69,8% resolved) sowie SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (35,7% resolved) zeigt sich eine vergleichsweise geringe Auflösungsrate. Der Resolved-Status ist im Vergleichsarm für die Mehrzahl der genannten SOC und PT vergleichbar und weicht nur für die PT Mundtrockenheit (75% resolved) sowie SOC Gefäßerkrankungen (90,5% resolved), PT Hypertonie (93,8% resolved) stärker vom Selpercatinib-Arm ab.

Die mediane Dauer ist weitestgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Unter der Behandlung mit Selpercatinib fällt die mediane Dauer für die Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von Selpercatinib überwiegend gering aus. Hierzu zählen die PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (0,62 Monate), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (0,53 Monate), PT Bilirubin im Blut erhöht (0,72 Monate), PT Elektrokardiogramm QT verlängert (0,72 Monate), PT Bilirubin konjugiert erhöht (0,72 Monate), PT Diarrhö (0,16 Monate) sowie PT Hypokalzämie (0,74 Monate). Lediglich der PT Mundtrockenheit (7,03 Monate), die SOC Gefäßerkrankungen (1,35 Monate), PT Hypertonie (1,33 Monate) sowie SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (8,53 Monate) weisen eine mediane Dauer von über einem Monat auf. Die mediane Dauer ist im Vergleichsarm für alle der genannten SOC und PT vergleichbar.

Für die häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT liegt nur für die SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, in diesem Fall zugunsten von Selpercatinib. Sämtliche Ereignisse in beiden Behandlungsarmen wurden aufgelöst und die mediane Dauer war identisch zwischen den Armen (0,10 Monate).

Für die häufigen schweren Ereignissen nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich ebenfalls hohe Auflösungsraten in beiden Behandlungsarmen. Für den Selpercatinib-Arm gilt dies insbesondere für sämtliche Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von Selpercatinib, bestehend aus der SOC Untersuchungen (96,4% resolved), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (100% resolved), PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (100% resolved), PT Elektrokardiogramm QT verlängert (92,9% resolved), SOC Gefäßerkrankungen (89,2% resolved) sowie PT Hypertonie (88,6% resolved).

Die mediane Dauer der häufigen schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT ist weitestgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Im Selpercatinib-Arm fällt die mediane Dauer für die Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von Selpercatinib überwiegend gering aus. Hierzu zählen die SOC Untersuchungen (0,31 Monate), PT Alanin-

Aminotransferase erhöht (0,28 Monate), PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (0,34 Monate), PT Elektrokardiogramm QT verlängert (0,74 Monate), SOC Gefäßerkrankungen (0,16 Monate) sowie PT Hypertonie (0,16 Monate). Sowohl im Selpercatinib-Arm als auch im Vergleichsarm wird für keines dieser Ereignisse eine mediane Dauer von einem Monat überschritten.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse zum Resolved-Status und der Dauer der Ereignisse die gute Kontrollierbarkeit der aufgetretenen Sicherheitssignale unter Behandlung mit Selpercatinib.

Die weiteren Auswertungen zu den statistisch signifikanten UE nach SOC und PT (Dauer und Resolved-Status) sind im Anhang 4-G zu finden.

4.3.1.3.1.9.2 FACT-GP5

Tabelle 4-60: Ergebnisse für FACT-GP5, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 1 Punkt) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen ($\geq 15\%$ der Spanne)					
mITT- Pembrolizumab	66/115 (57,4)	1,0 [0,76; 1,45]	46/73 (63,0)	0,4 [0,33; 0,39]	0,38 [0,26; 0,56] <0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.					

Für den Endpunkt FACT-GP5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib (HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,56], $p < 0,001$). Der Behandlungsunterschied anhand des FACT-GP5 verdeutlicht, dass das Risiko für die Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Spanne der durch die Nebenwirkungen hervorgerufenen Belastungen unter der Behandlung mit Selpercatinib im Vergleich zum Vergleichsarm um 62% reduziert ist.

Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 35 dargestellt.

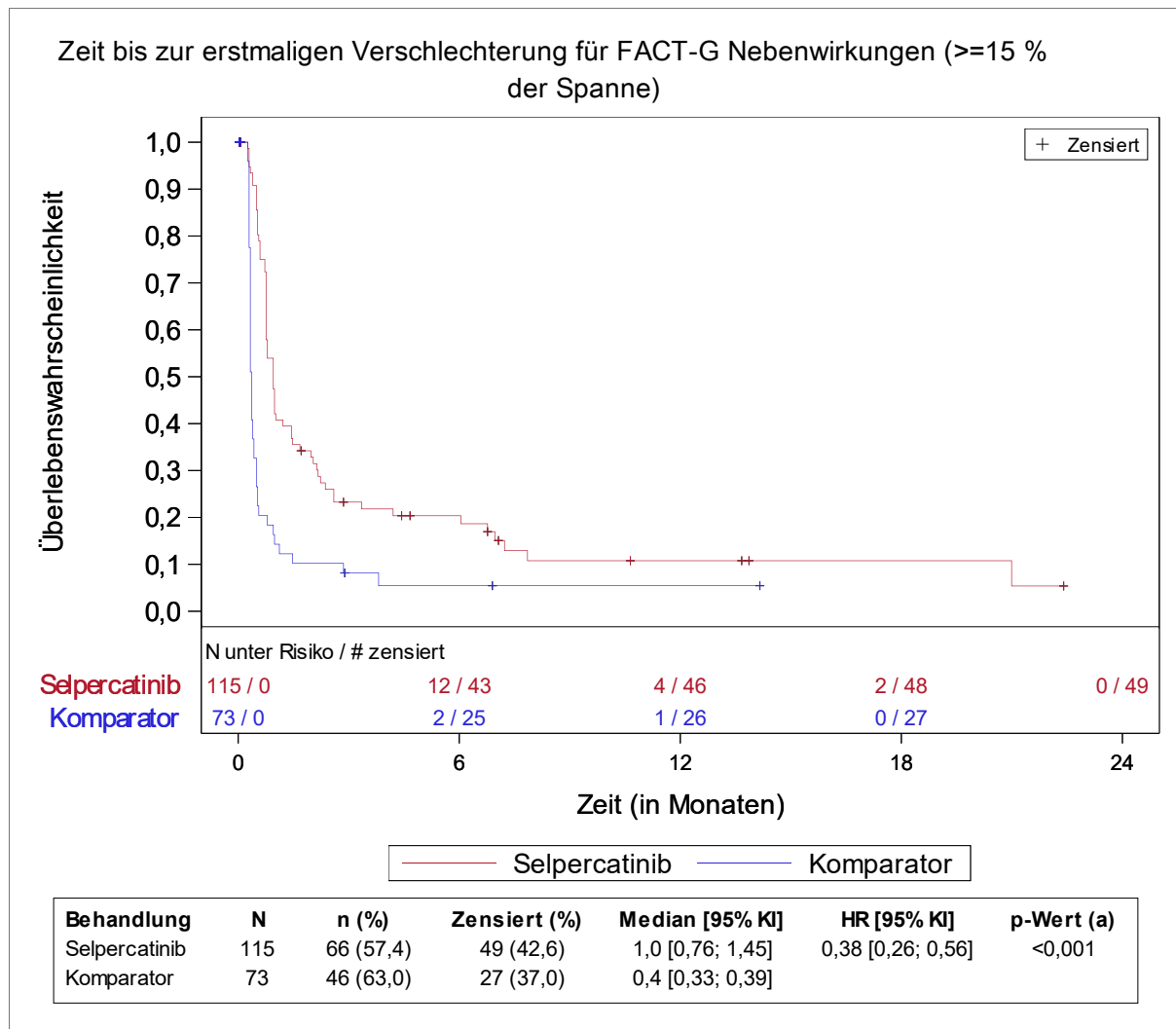


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen ($\geq 15\%$ der Spanne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse;

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

4.3.1.3.1.9.3 PRO-CTCAETabelle 4-61: Ergebnisse für PRO-CTCAE, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 1 Punkt) – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine - Häufigkeit (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	64/115 (55,7)	2,2 [1,25; 5,16]	35/73 (47,9)	1,5 [1,15; 4,01]	0,97 [0,64; 1,47] 0,868
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine - Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	7/115 (6,1)	2,3 [0,76; 4,93]	5/73 (6,8)	0,7 [0,30; NE]	0,56 [0,17; 1,82] 0,330
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine - Ausprägung (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	7/115 (6,1)	4,5 [0,72; 8,54]	6/73 (8,2)	1,0 [0,30; NE]	0,29 [0,08; 1,08] 0,051
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	55/115 (47,8)	3,1 [1,45; 6,05]	32/73 (43,8)	1,5 [0,95; 7,20]	0,91 [0,59; 1,41] 0,682
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	8/115 (7,0)	5,6 [0,53; NE]	8/73 (11,0)	1,0 [0,30; 1,87]	0,21 [0,06; 0,72] 0,007
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung - Ausprägung (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	62/115 (53,9)	1,2 [0,76; 2,17]	43/73 (58,9)	0,7 [0,36; 0,95]	0,66 [0,44; 0,97] 0,035
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	16/115 (13,9)	6,0 [0,99; NE]	21/73 (28,8)	0,5 [0,33; 1,02]	0,21 [0,10; 0,44] <0,001

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	53/115 (46,1)	3,5 [1,22; 6,77]	44/73 (60,3)	0,4 [0,33; 0,72]	0,37 [0,24; 0,56] <0,001
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Diarrhö - Häufigkeit (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	66/115 (57,4)	1,2 [0,76; 1,74]	36/73 (49,3)	1,8 [0,62; 3,29]	1,29 [0,86; 1,95] 0,221
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	70/115 (60,9)	0,5 [0,39; 0,76]	40/73 (54,8)	0,9 [0,39; 1,91]	1,53 [1,03; 2,28] 0,035
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	27/115 (23,5)	4,3 [0,76; 10,18]	26/73 (35,6)	0,4 [0,33; 0,99]	0,44 [0,26; 0,76] 0,003
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	58/115 (50,4)	1,1 [0,76; 3,09]	39/73 (53,4)	0,5 [0,33; 0,66]	0,68 [0,45; 1,03] 0,074
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Häufigkeit (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	61/115 (53,0)	1,2 [0,76; 2,23]	40/73 (54,8)	1,0 [0,53; 1,48]	0,82 [0,55; 1,22] 0,312
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	15/115 (13,0)	4,0 [0,76; 14,36]	13/73 (17,8)	0,4 [0,30; 2,43]	0,43 [0,20; 0,94] 0,026

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	14/115 (12,2)	3,0 [0,30; 14,36]	13/73 (17,8)	0,5 [0,30; 1,02]	0,50 [0,23; 1,10] 0,073
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Juckreiz - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	60/115 (52,2)	2,9 [1,87; 4,01]	37/73 (50,7)	1,0 [0,56; 1,91]	0,72 [0,48; 1,09] 0,117
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	45/115 (39,1)	9,3 [3,61; 15,28]	46/73 (63,0)	0,4 [0,33; 0,49]	0,18 [0,11; 0,29] <0,001
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	7/115 (6,1)	4,7 [3,06; NE]	11/73 (15,1)	0,4 [0,30; 1,38]	0,19 [0,07; 0,53] <0,001
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Häufigkeit (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	27/115 (23,5)	NE [16,36; NE]	34/73 (46,6)	2,1 [0,99; 5,19]	0,27 [0,16; 0,45] <0,001
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	1/115 (0,9)	NE [10,87; NE]	2/73 (2,7)	2,1 [0,33; NE]	0,23 [0,02; 2,68] 0,207
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	6/115 (5,2)	5,9 [0,30; NE]	5/73 (6,8)	1,1 [0,66; NE]	0,35 [0,10; 1,24] 0,090

Population	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed+Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE					
Tränende Augen - Ausprägung (≥1 Punkt)					
mITT- Pembrolizumab	47/115 (40,9)	4,2 [2,17; 10,91]	41/73 (56,2)	1,2 [0,85; 1,48]	0,40 [0,26; 0,61] <0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um ≥15% (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.					

Für den Endpunkt PRO-CTCAE zeigten sich in den folgenden Symptomskalen statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Selpercatinib gegenüber der Behandlung im Vergleichsarm:

- Schüttelfrost – Ausprägung (HR [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,72], p=0,007)
- Verstopfung – Ausprägung (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,97], p=0,035)
- Appetitmangel – Beeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,44], p<0,001)
- Appetitmangel – Ausprägung (HR [95%-KI]: 0,37 [0,24; 0,56], p<0,001)
- Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], p=0,003)
- Kopfschmerzen – Beeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,94], p=0,026)
- Übelkeit – Häufigkeit (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29], p<0,001)
- Übelkeit – Ausprägung (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53], p<0,001)
- Erbrechen – Häufigkeit (HR [95%-KI]: 0,27 [0,16; 0,45], p<0,001)
- Tränende Augen – Ausprägung (HR [95%-KI]: 0,40 [0,26; 0,61], p<0,001)

In dem Item Mundtrockenheit – Ausprägung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 1,53 [1,03; 2,28], p=0,035)

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 36 bis Abbildung 57 dargestellt.

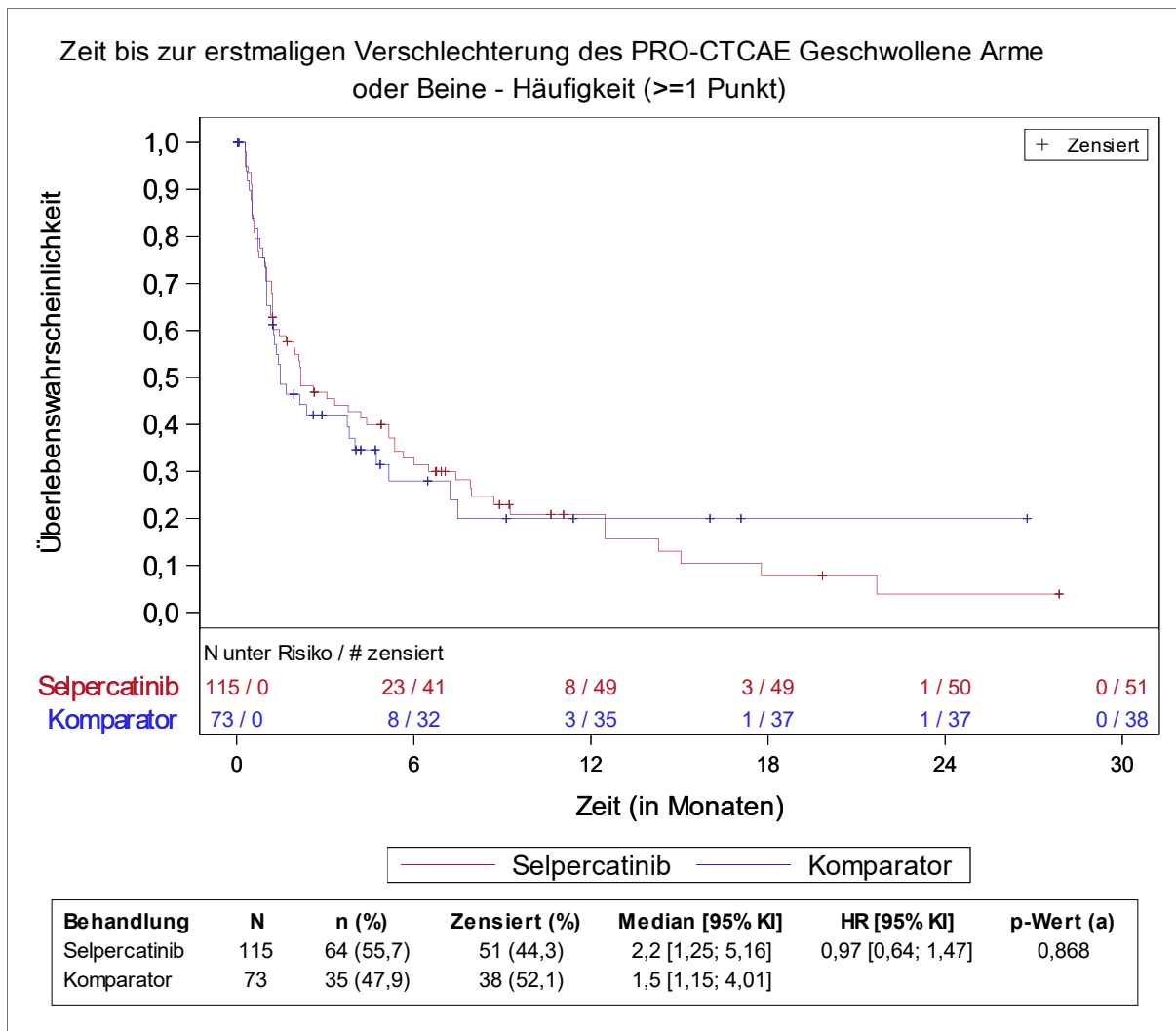


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

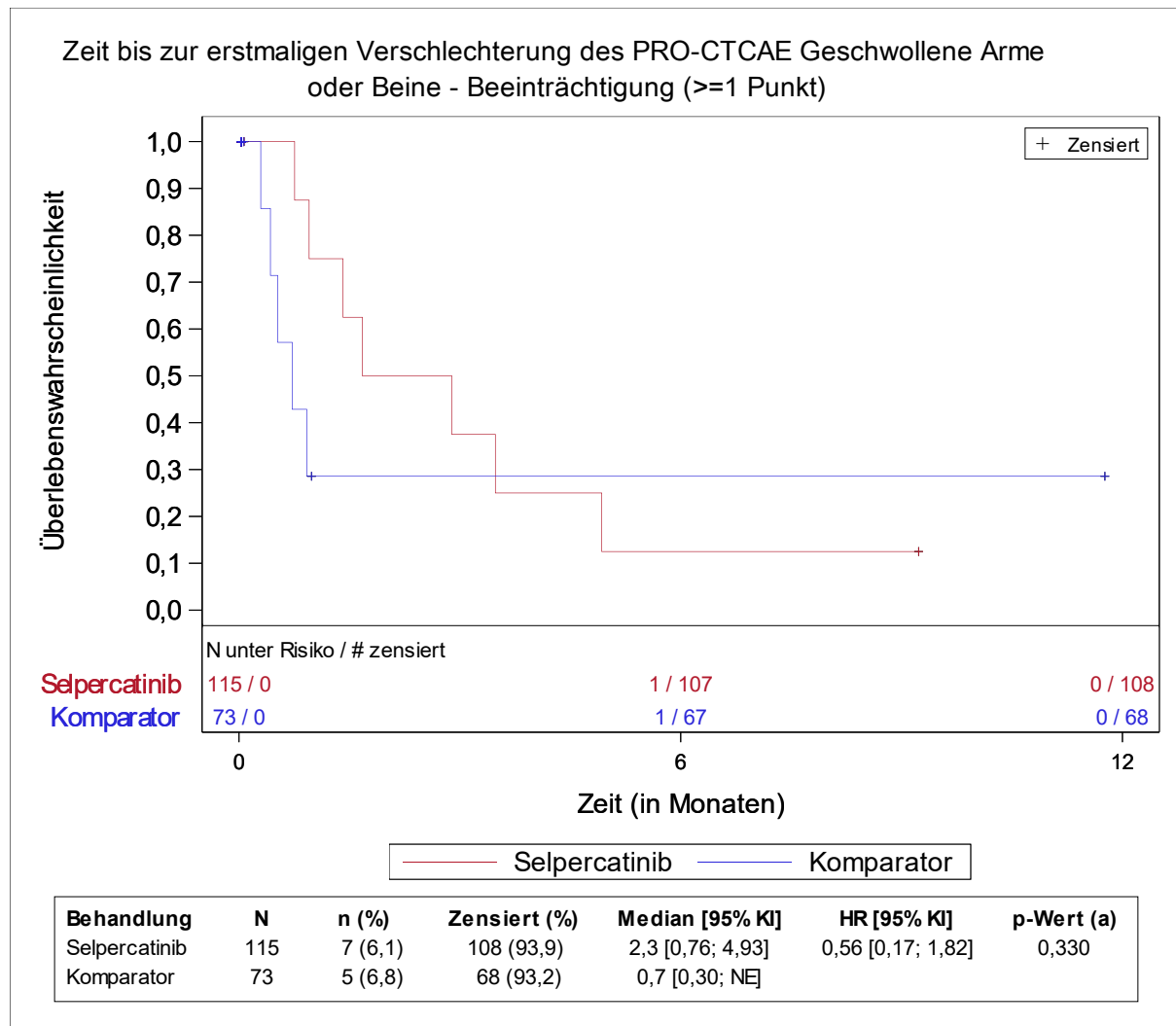


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab
Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

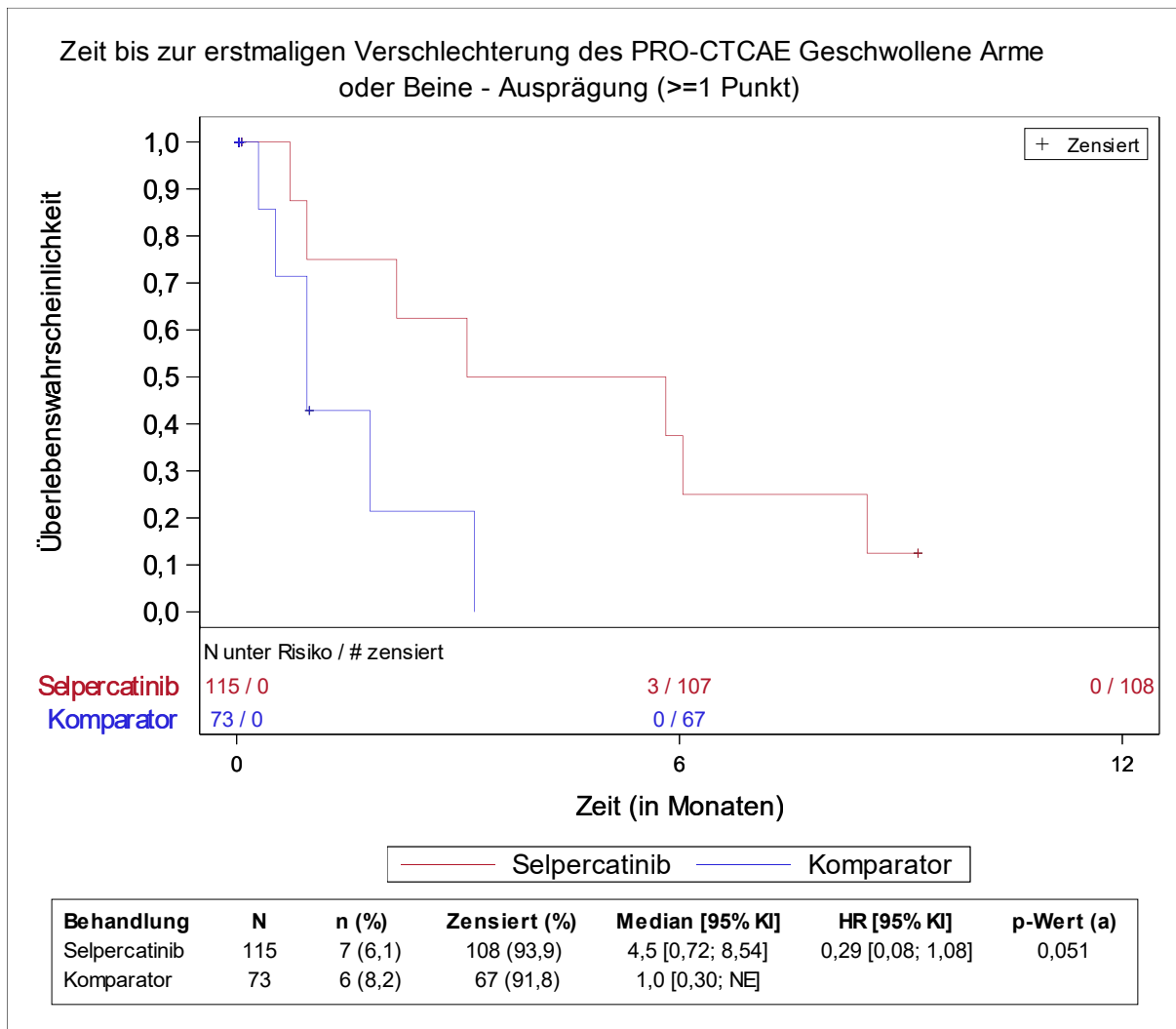


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

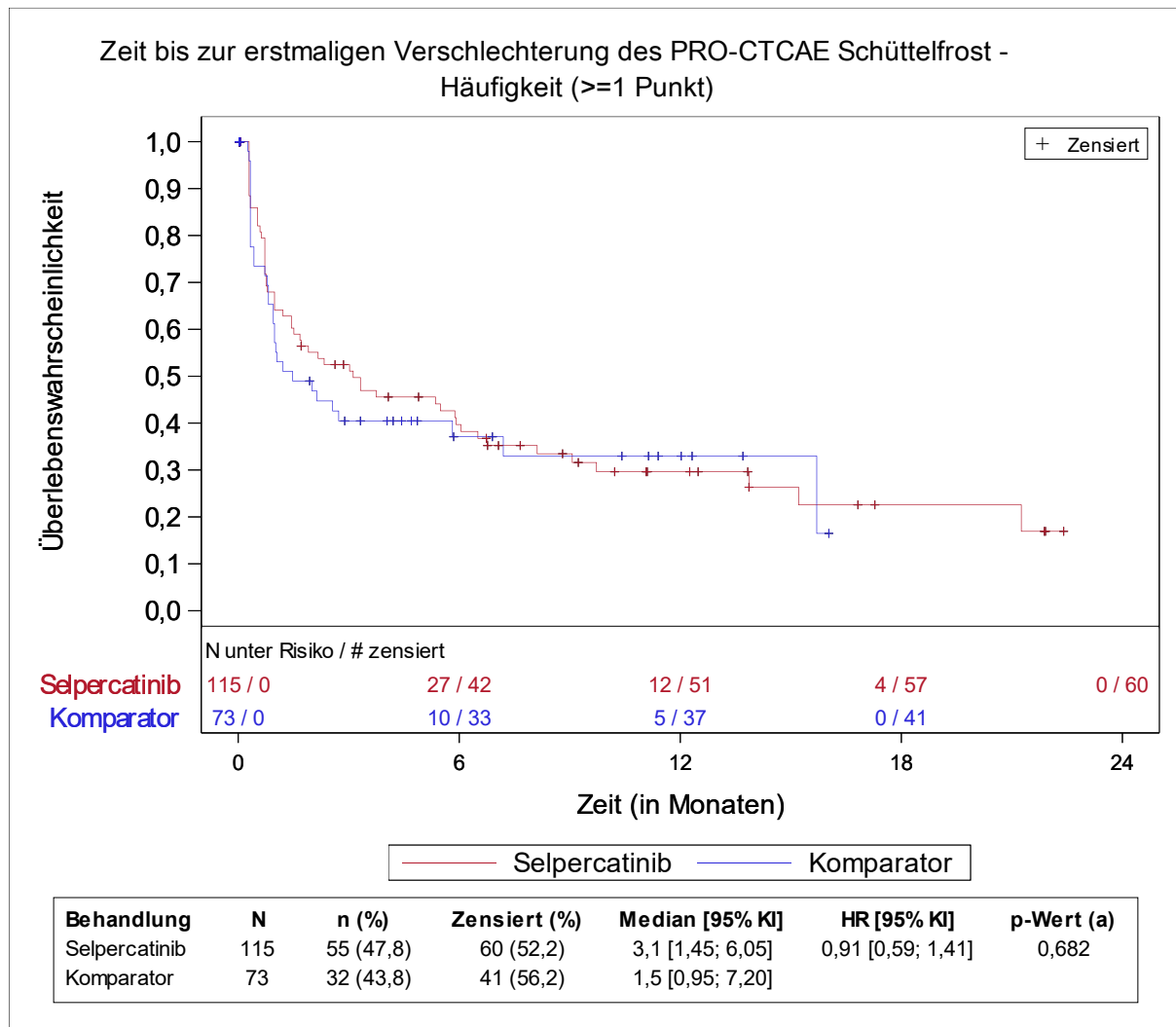


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

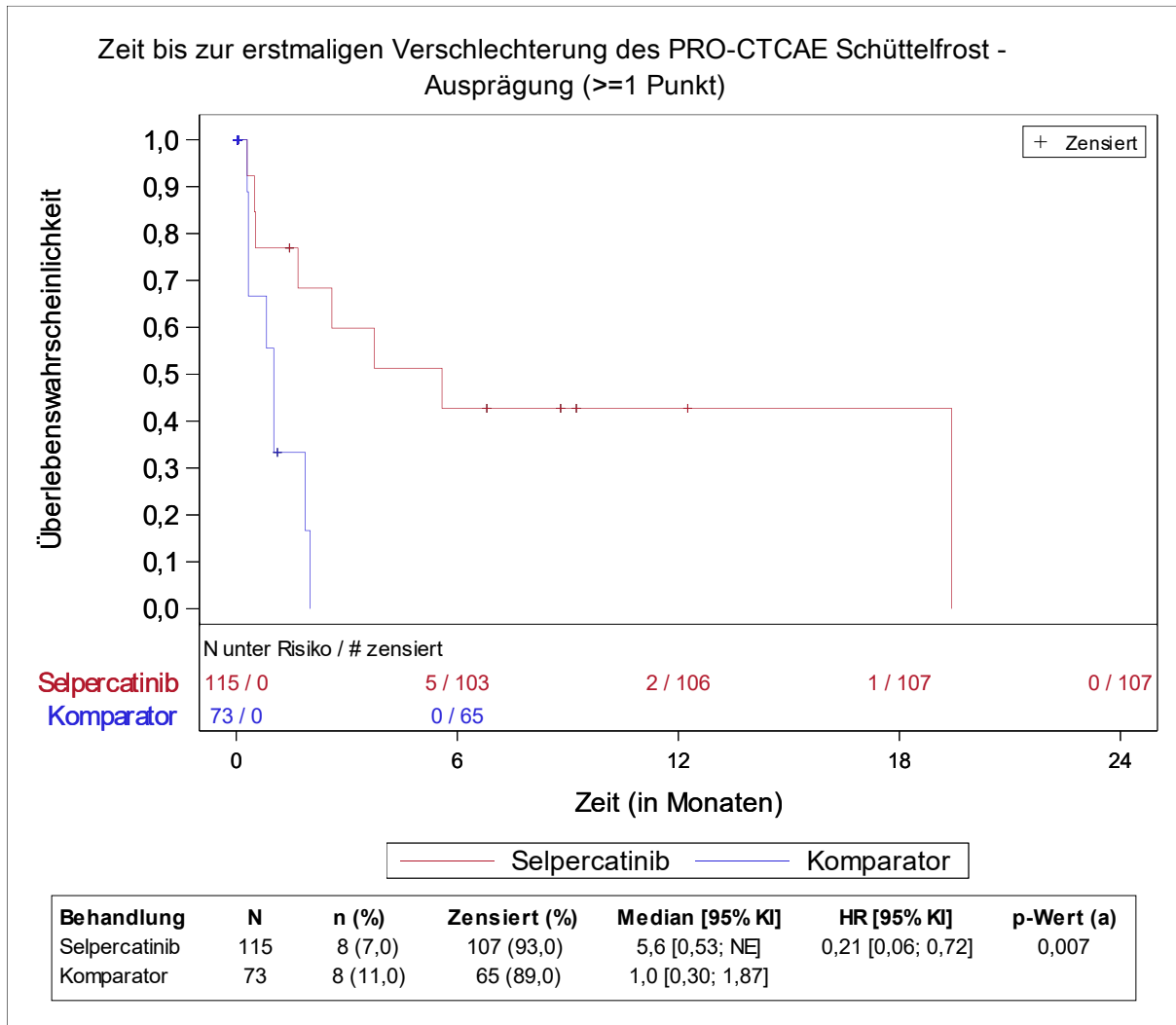


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

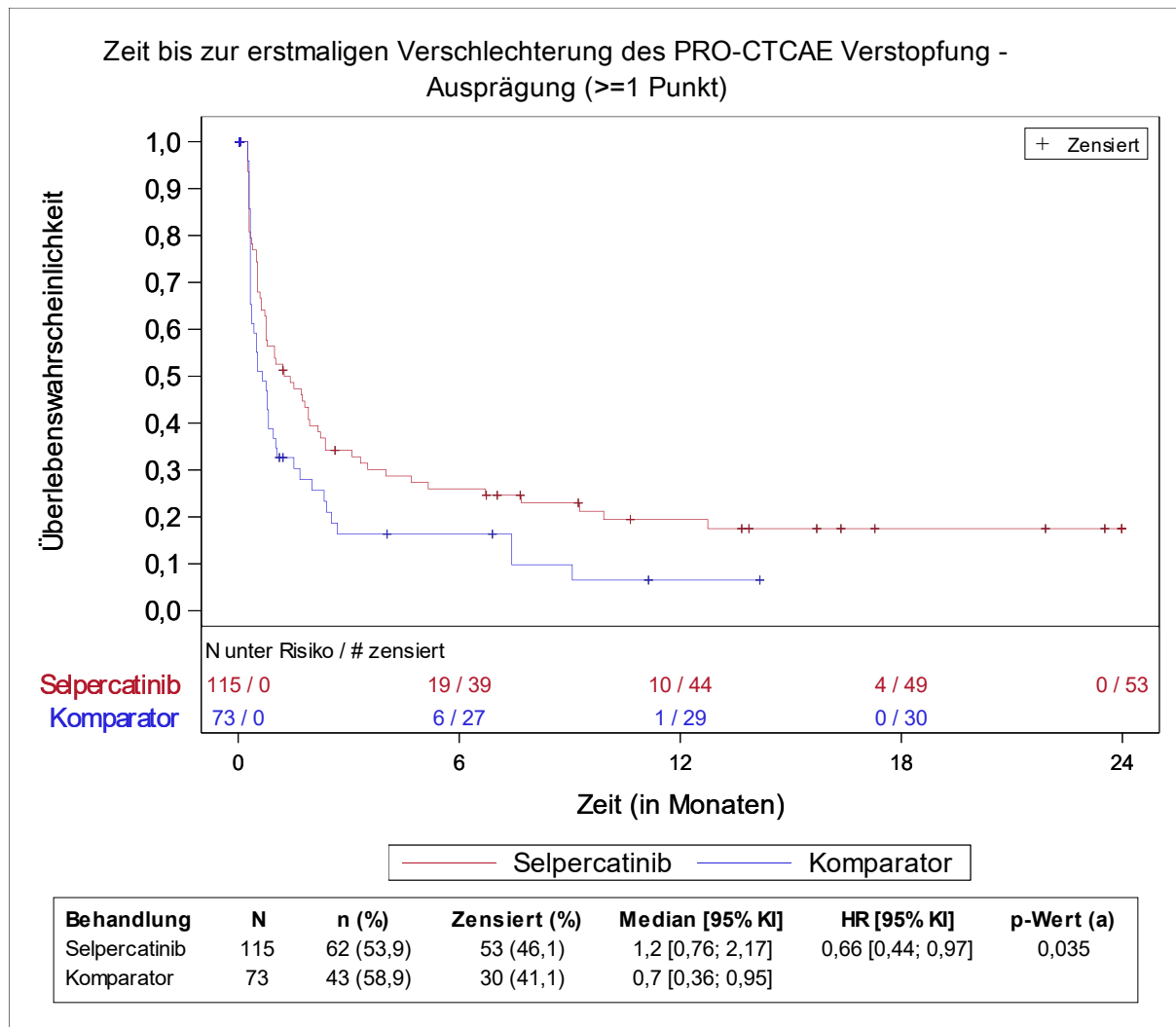


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

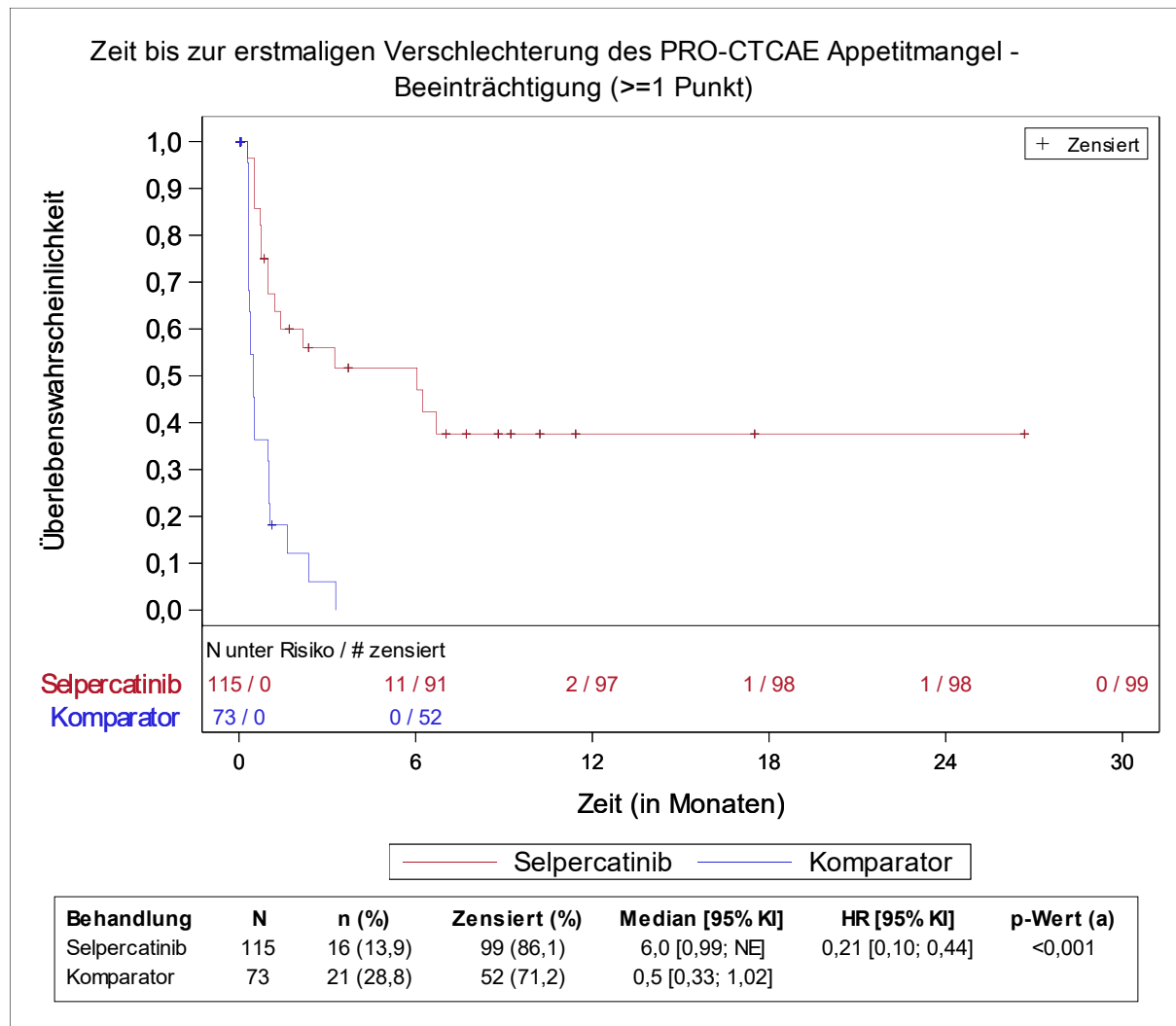


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

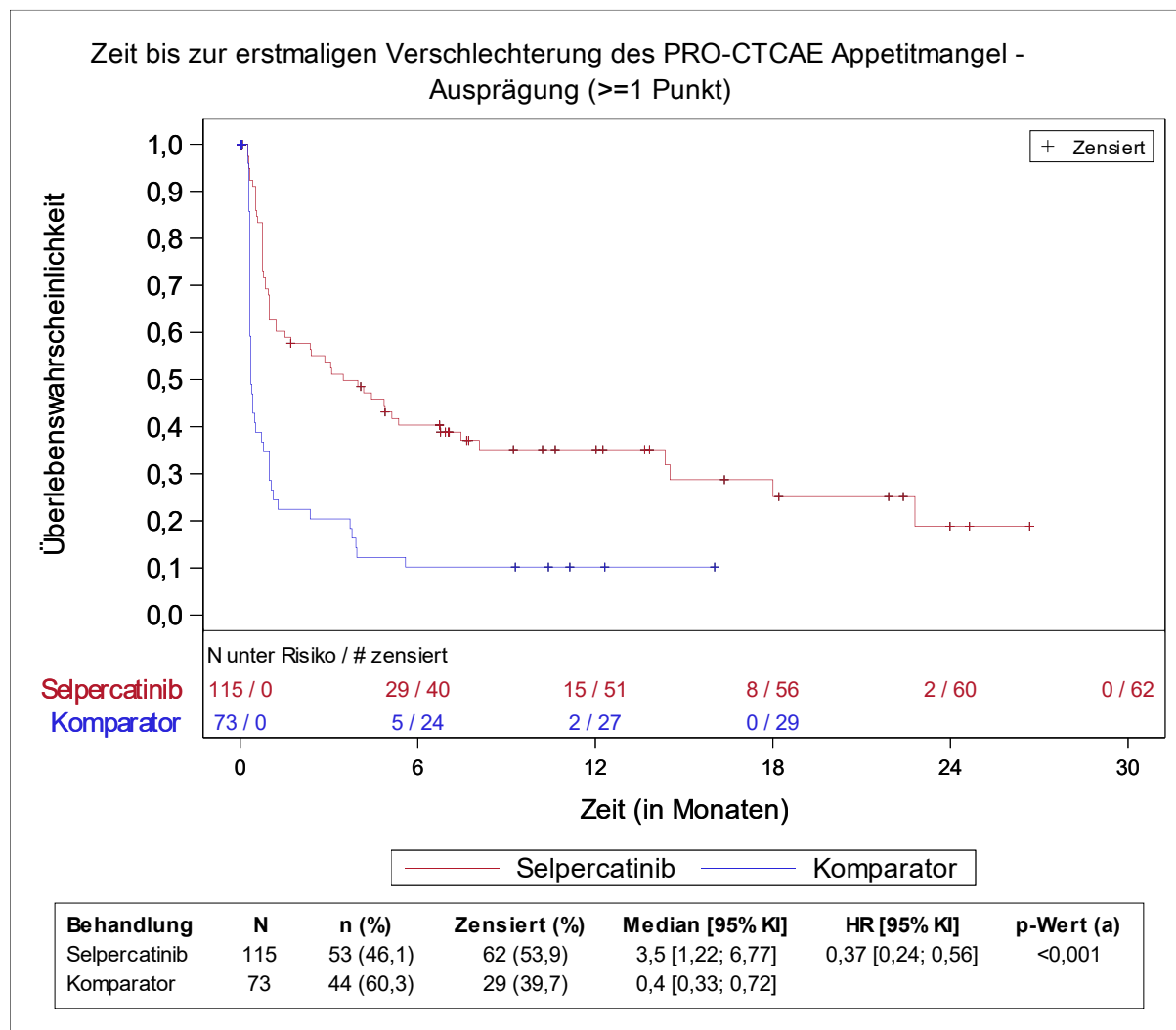


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

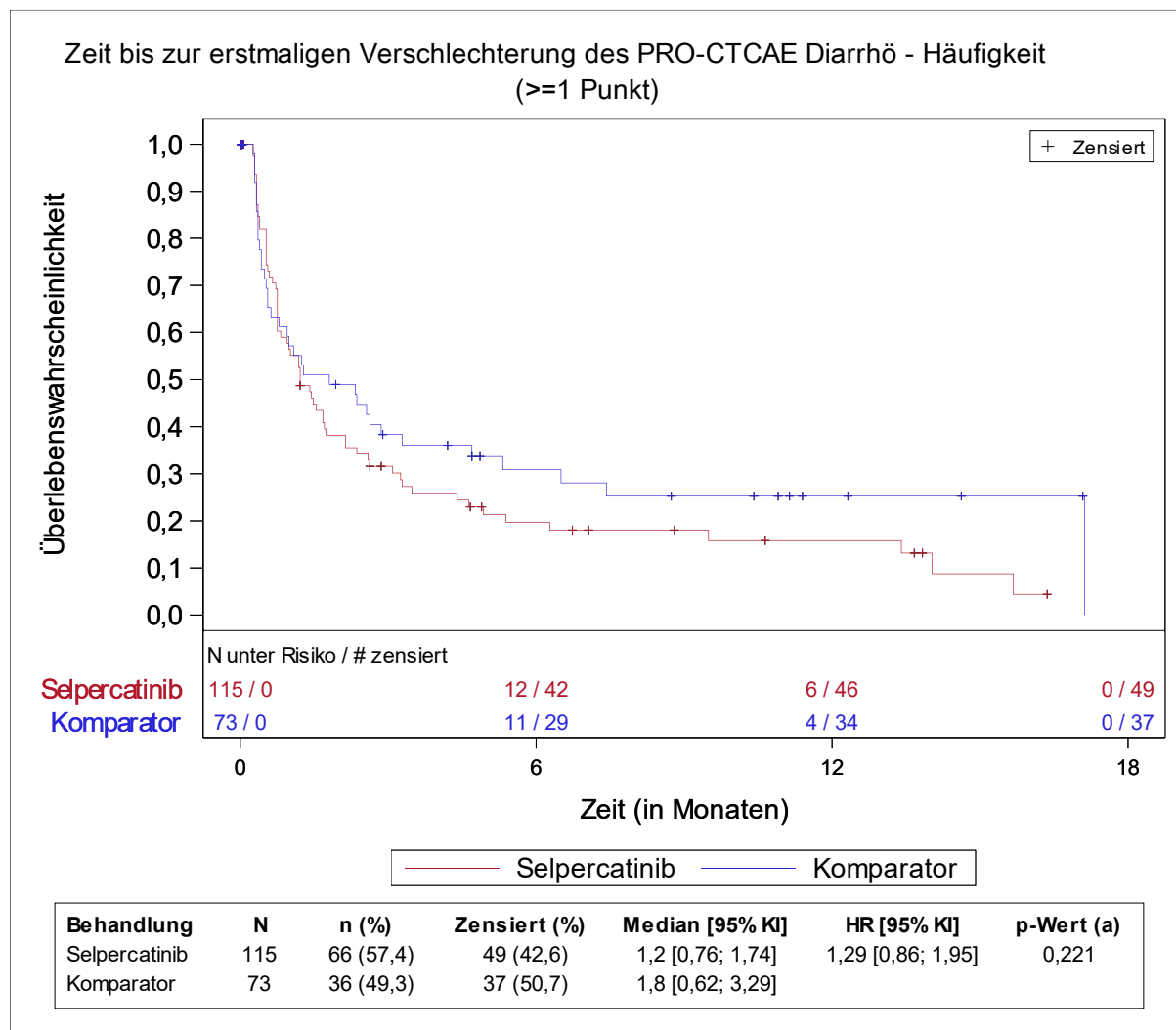


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Diarrhö – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

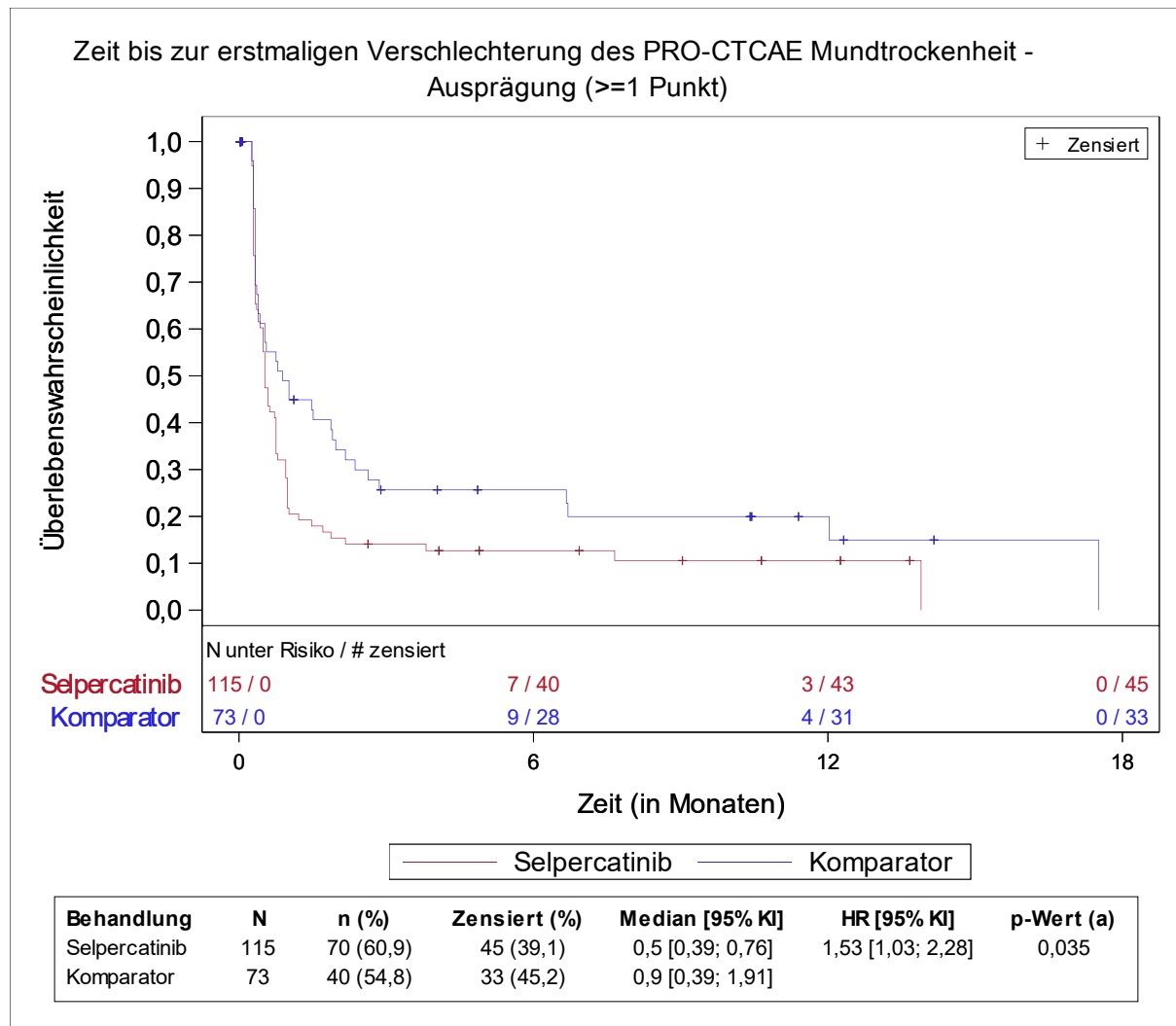


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

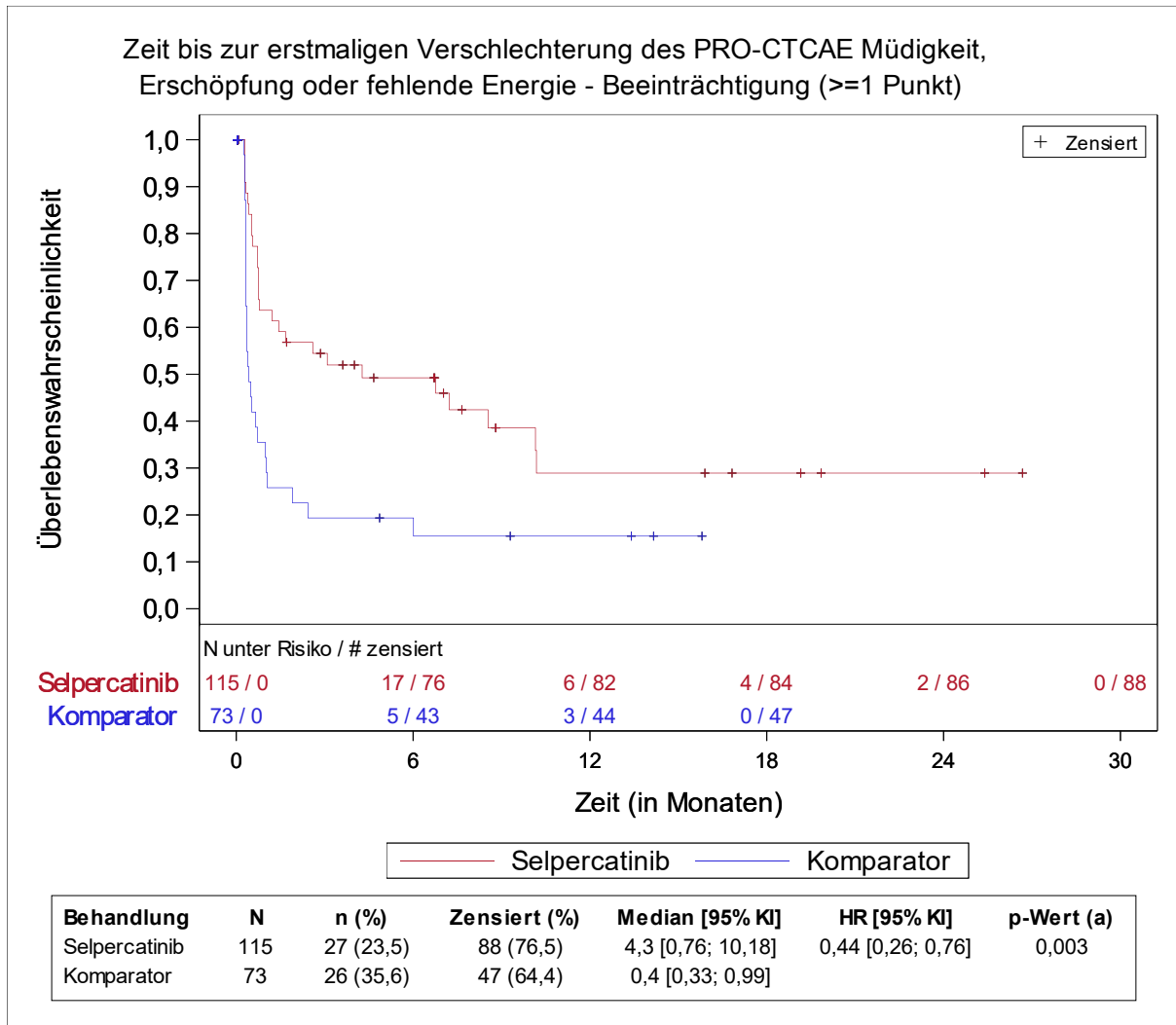


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

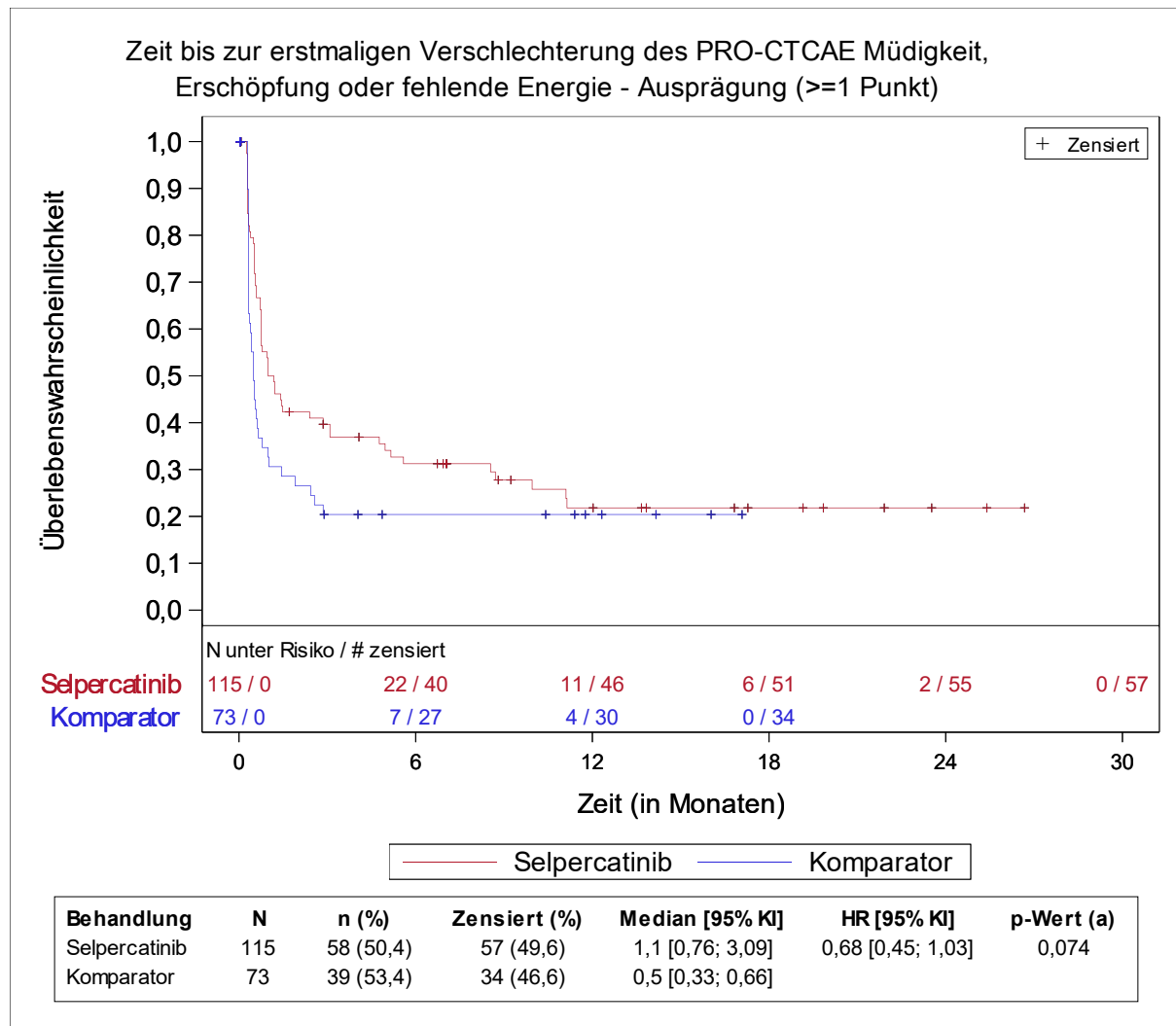


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab
Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

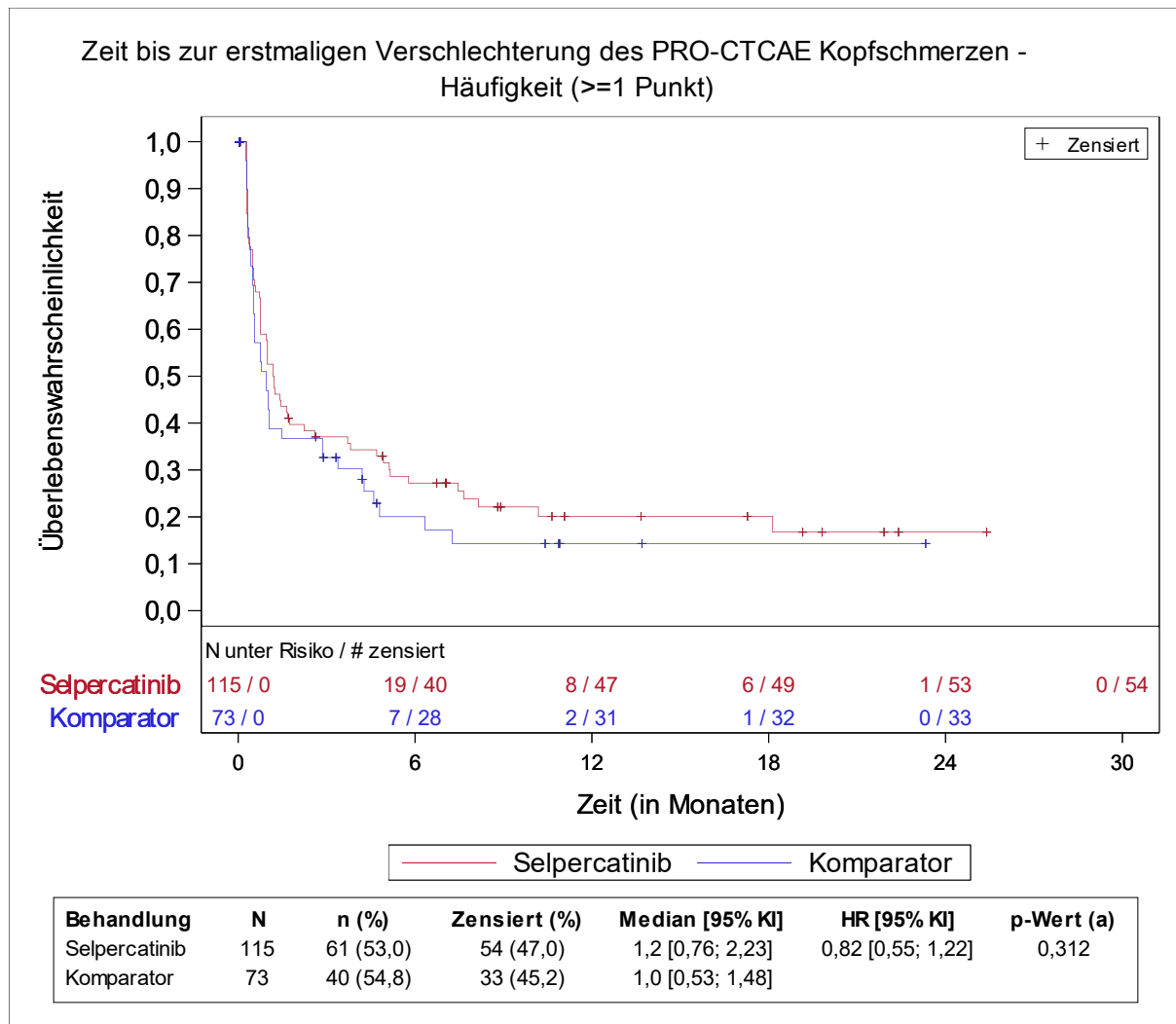


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

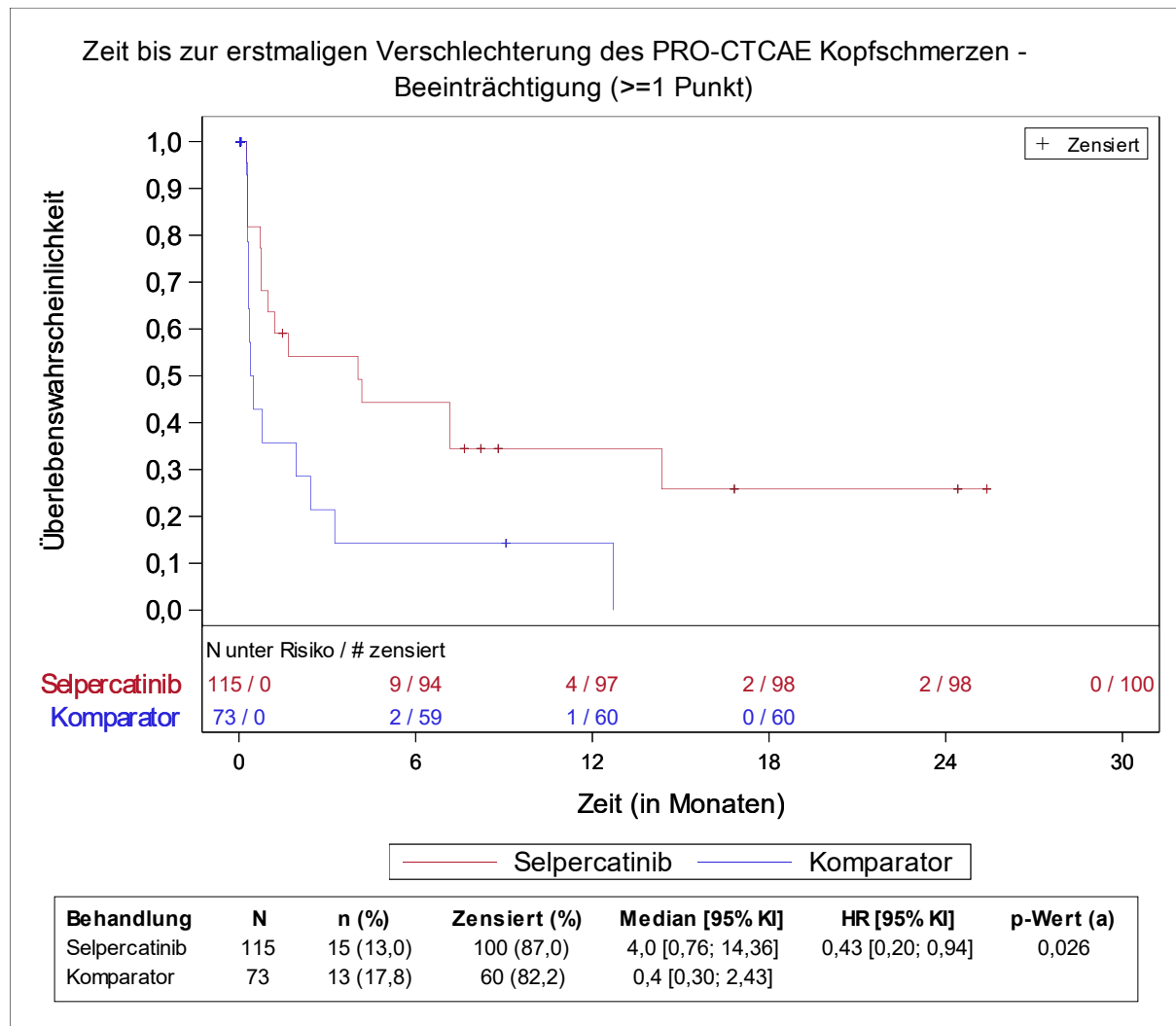


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizuma.

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

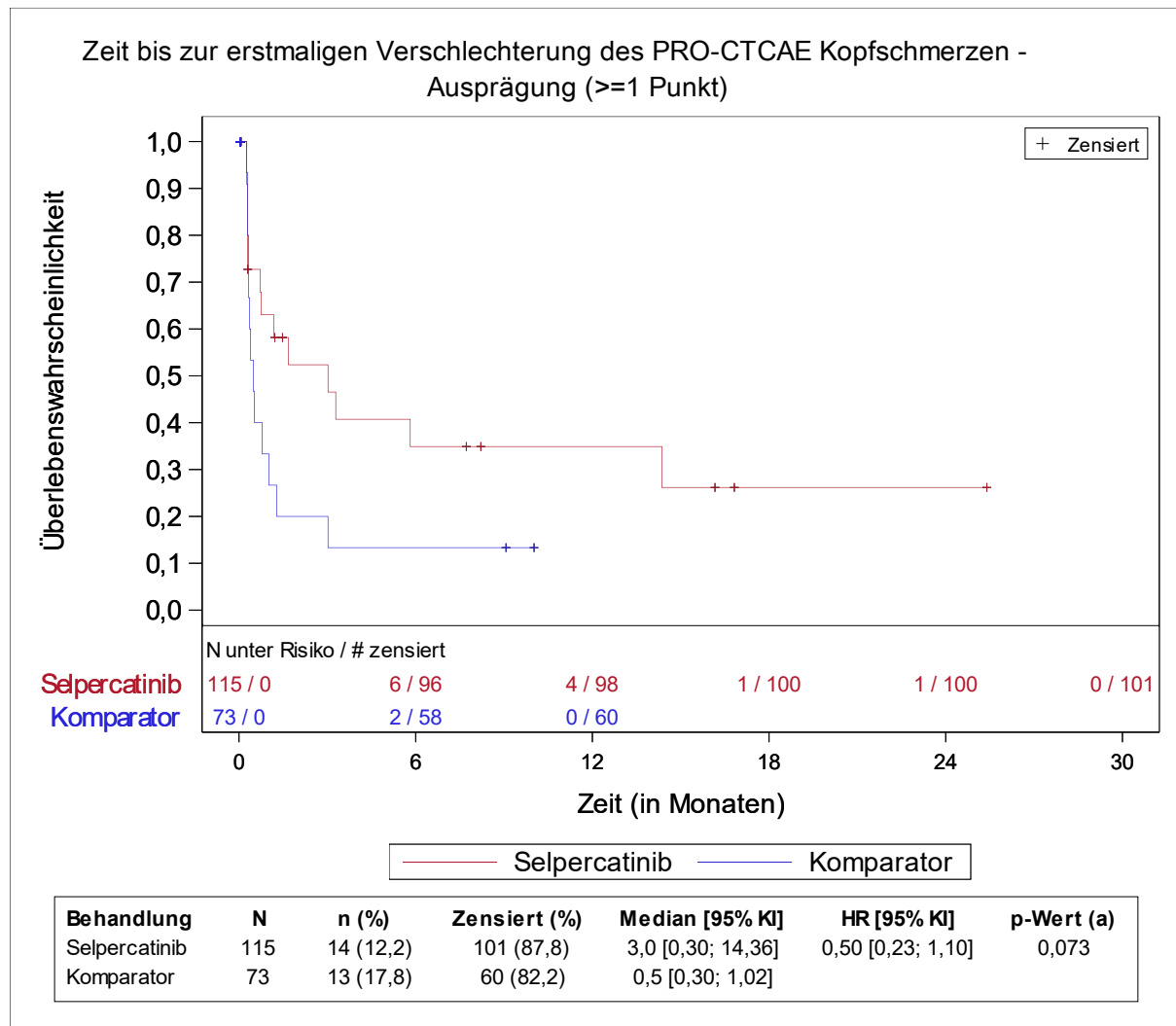


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

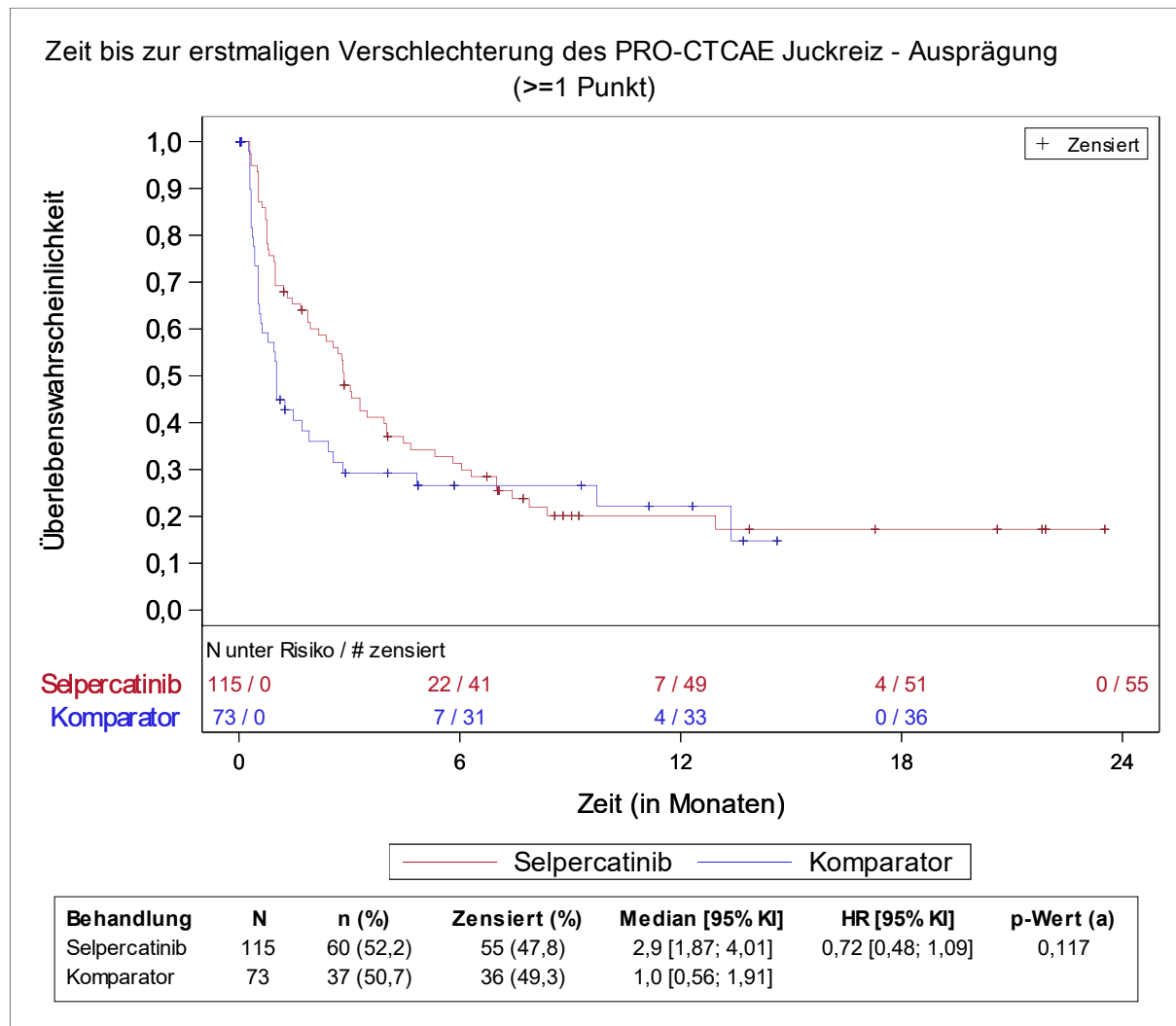


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Juckreiz – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

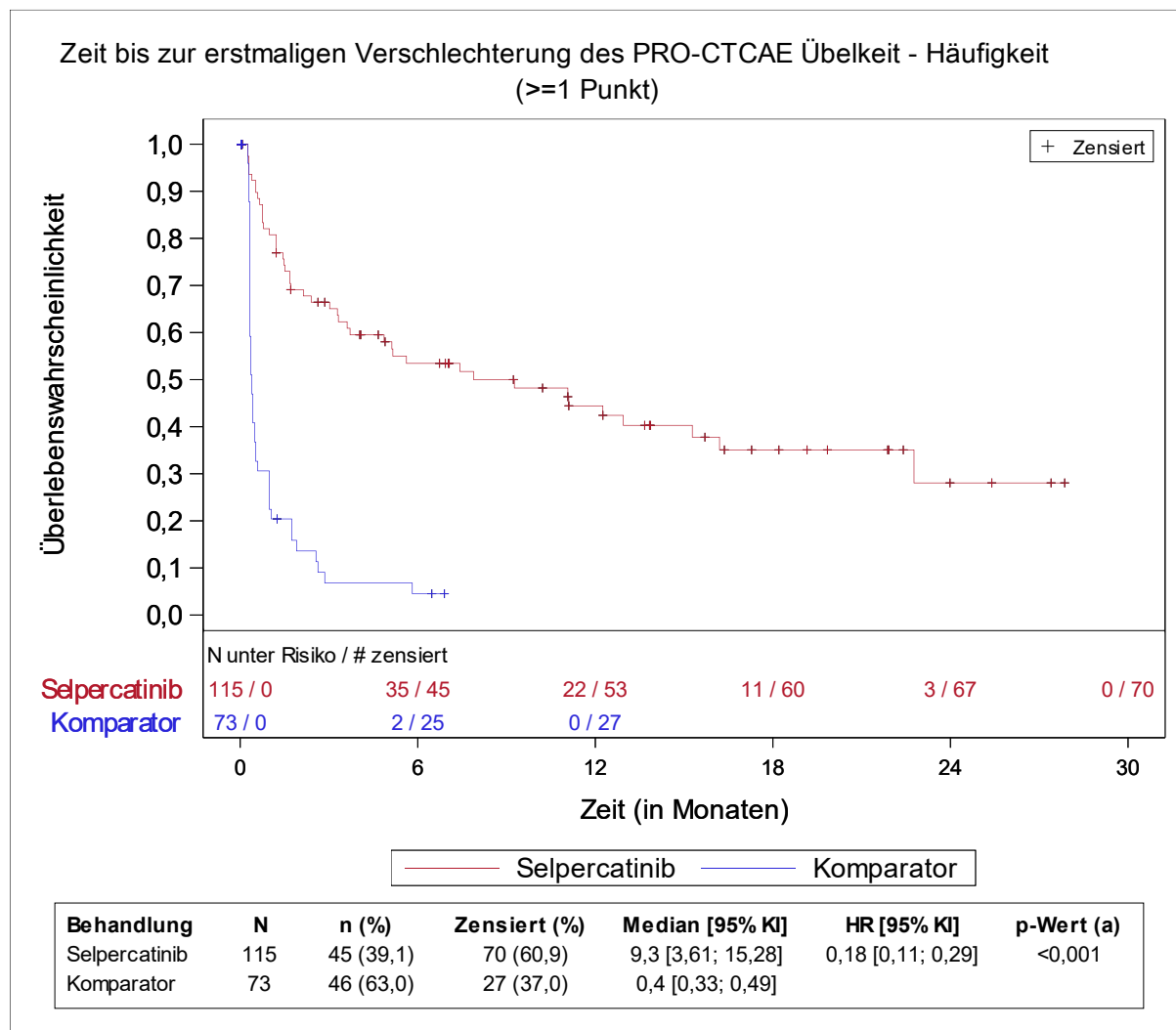


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

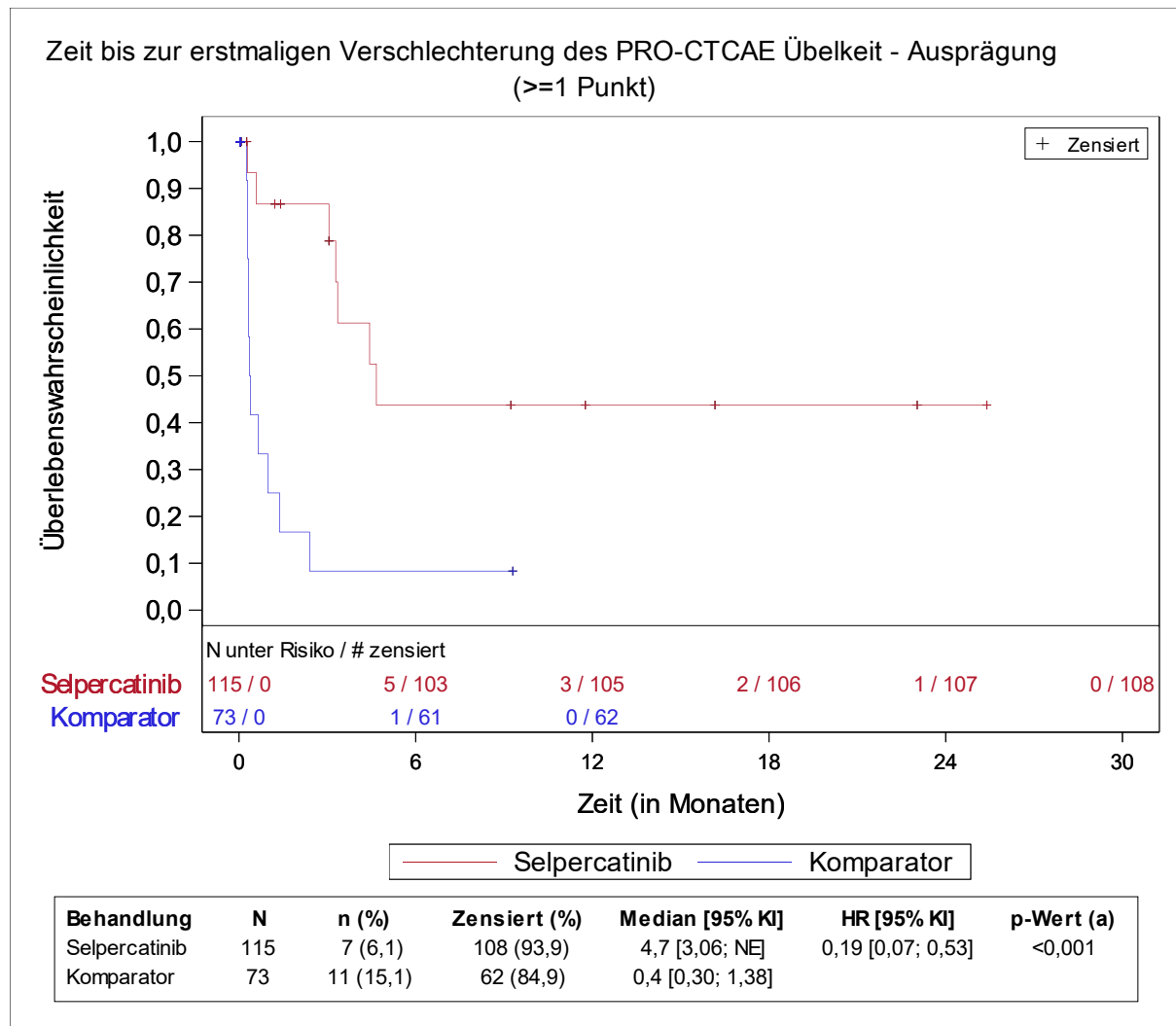


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

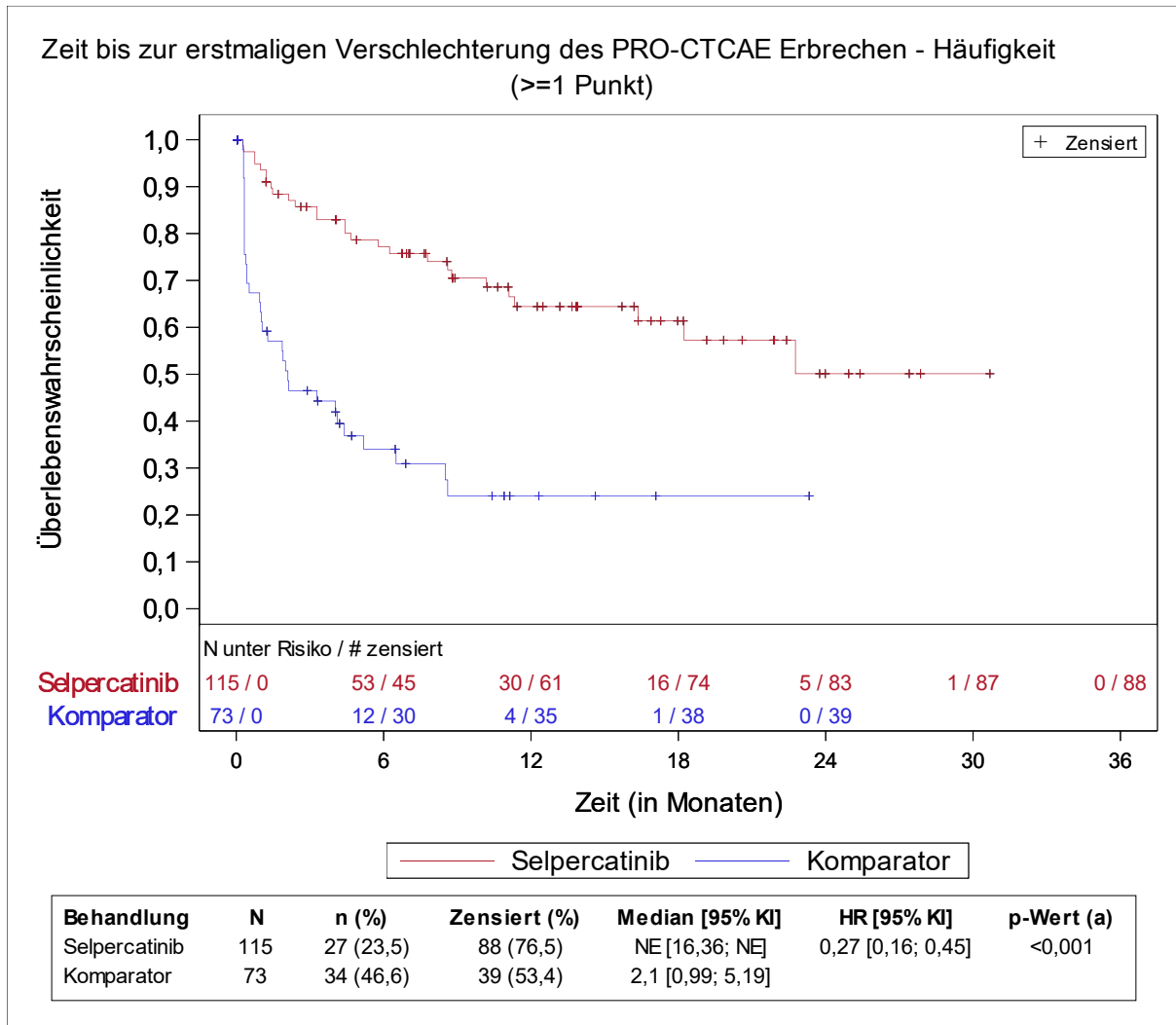


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

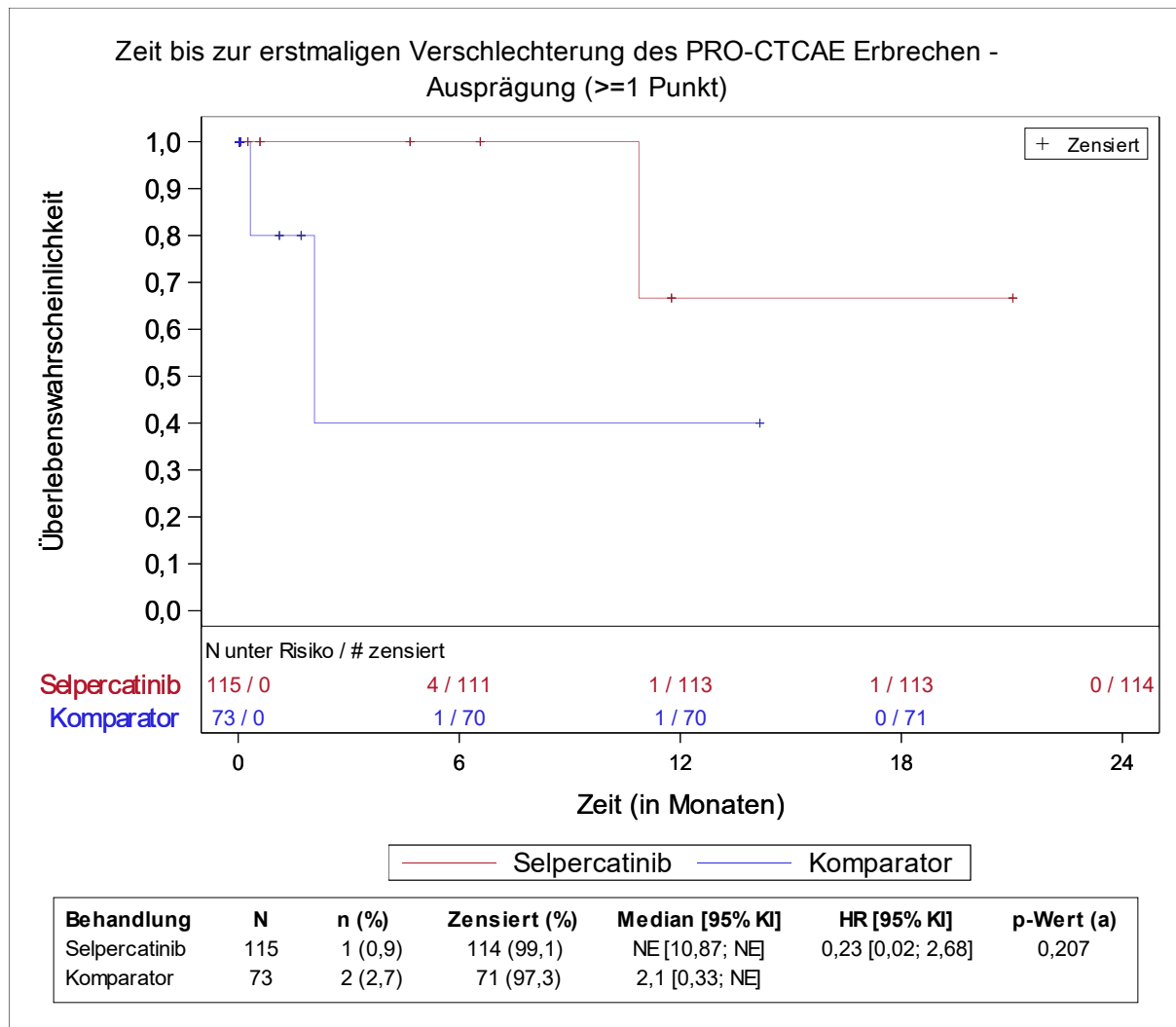


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

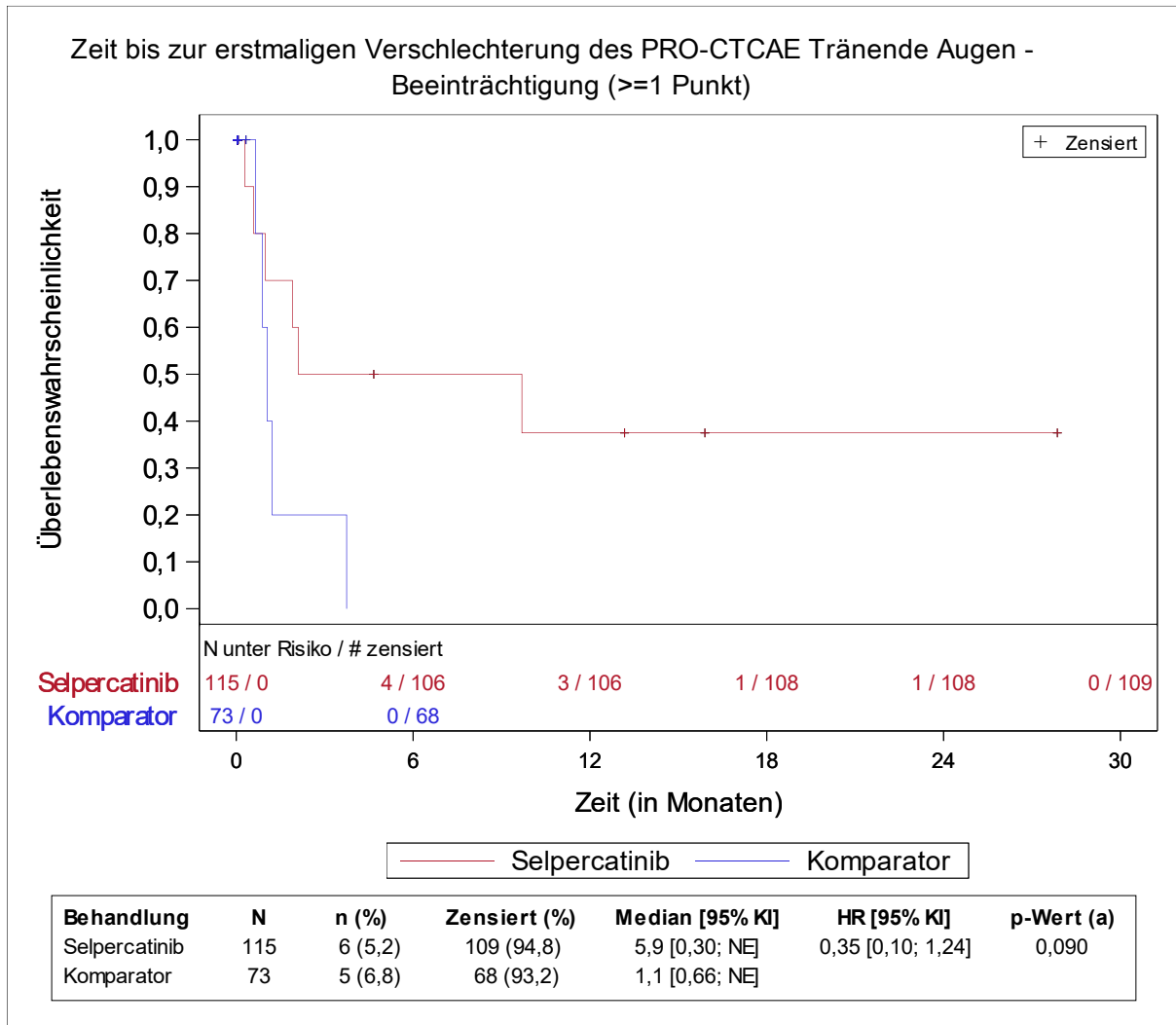


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

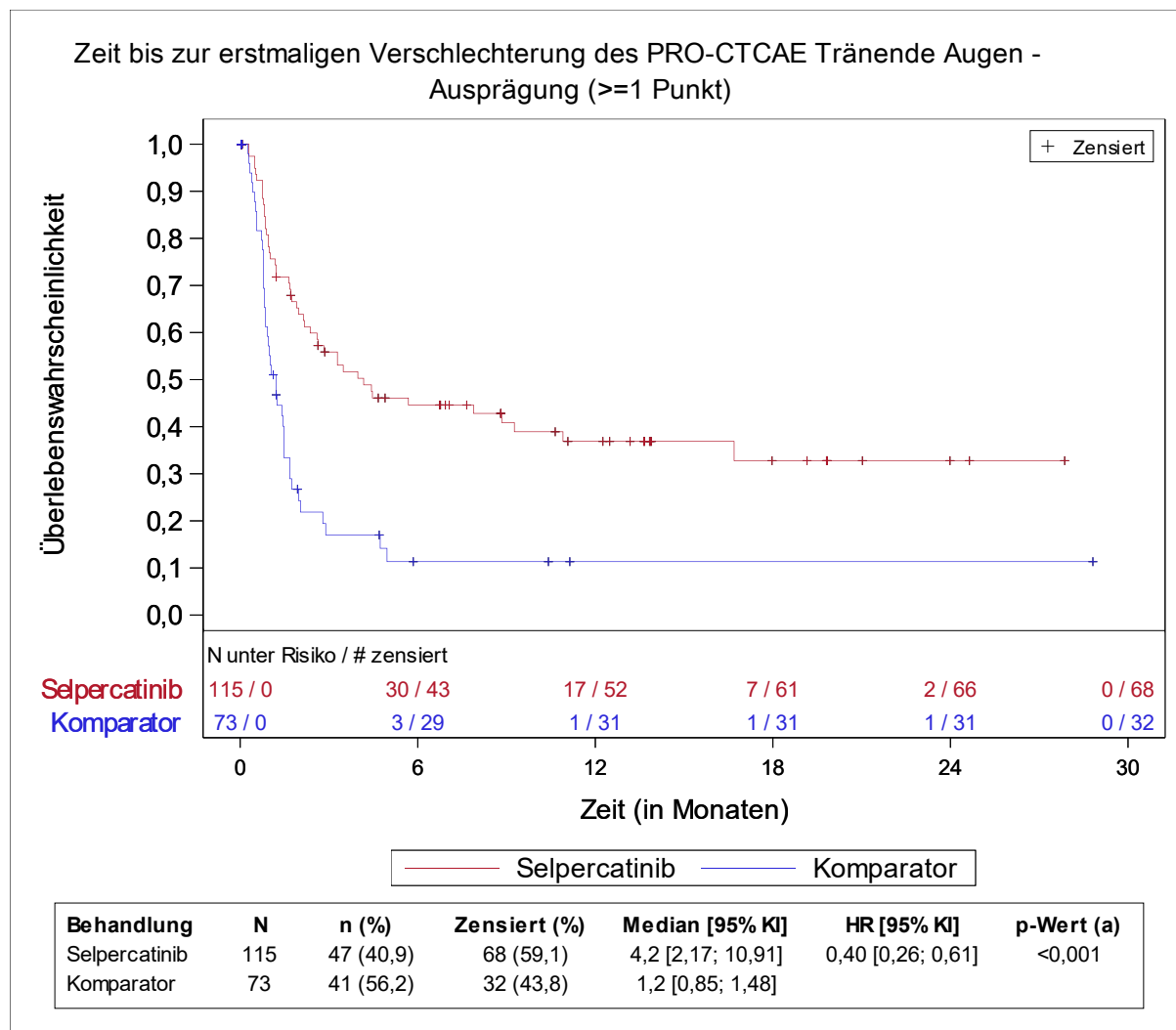


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Komparator=Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed+Pembrolizumab

a: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg um $\geq 15\%$ (d. h. 1 Punkt oder mehr) gegenüber Baseline. Tod ohne Verschlechterung wird zum Zeitpunkt der letzten PRO-Beurteilung zensiert.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie LIBRETTO-431 als relevant im Anwendungsgebiet identifiziert wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmetastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Mortalität														
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
Morbidität														
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
Tumoransprechen ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ZNS-Progression	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erstmalige Verschlechterung für Gesundheitszustand EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptomskalen des NSCLC-SAQ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit														
Unerwünschte Ereignisse ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Erstmalige Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>● A priori geplante Subgruppenanalyse ○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQoL-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; PS: Performance Status; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RET: Rearranged During Transfection; SG: Subgruppe; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Es wurden die Unterendpunkte progressionsfreies Überleben (BICR) und Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung) betrachtet.</p> <p>b: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten, sowie jegliche UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.</p>														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 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.

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

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmetastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Mortalität - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Gesamtüberleben	0,996	0,313	0,629	0,620	0,486	0,933	0,356	0,318	0,605	0,711	0,707	0,516	0,589	1,000
Morbidität - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Progressionsfreies Überleben (BICR)	0,560	0,945	0,075	0,616	0,772	0,416	0,633	0,400	0,497	0,651	0,966	0,524	0,722	0,573
Dauer des Ansprechens (bestätigt, BICR-Beurteilung)	0,714	0,816	0,204	0,346	0,655	0,788	0,795	0,506	0,729	0,874	NB	0,408	0,867	0,354
ZNS-Progression - Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
ZNS-Progression (BICR)	0,668	0,856	0,019	0,186	0,332	0,455	0,146	NB	NB	NB	0,964	0,148	0,484	0,986
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Fatigue	0,196	0,942	0,034	0,731	0,071	0,647	0,661	<0,001	0,003	0,971	0,794	0,649	0,819	0,717
Übelkeit und Erbrechen	0,824	0,709	0,491	0,864	0,568	0,103	0,510	0,484	0,820	0,081	0,500	0,826	0,602	0,599
Schmerz	0,029	0,776	0,412	0,461	0,644	0,371	0,764	0,210	0,333	0,262	0,968	0,460	0,437	0,687
Dyspnoe	0,313	0,247	0,455	0,528	0,324	0,528	0,347	0,032	0,095	0,735	0,222	0,469	0,577	0,781
Schlaflosigkeit	0,174	0,954	0,931	0,587	0,843	0,604	0,626	0,693	0,508	0,324	0,754	0,784	0,453	0,775

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

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Appetitlosigkeit	0,692	0,194	0,887	0,368	0,752	0,103	0,520	0,243	0,465	0,723	0,343	0,284	0,480	0,134
Verstopfung	0,266	0,506	0,915	0,256	0,696	0,092	0,365	0,321	0,439	0,059	0,733	0,239	0,027	0,154
Diarrhö	0,371	0,219	0,817	0,470	0,692	0,204	0,354	0,503	0,666	0,977	0,765	0,861	0,478	0,864
Finanzielle Schwierigkeiten	0,126	0,212	0,093	0,388	0,004	0,900	0,286	0,616	0,906	0,602	0,759	0,336	0,820	0,176
Gesundheitszustand - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Erstmalige Verschlechterung für Gesundheitszustand EQ-5D VAS (≥15 Punkte)	0,223	0,853	0,888	0,583	0,657	0,475	0,464	0,573	0,543	0,714	0,192	0,475	0,583	0,882
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Globaler Gesundheitsstatus	0,407	0,958	0,839	0,770	0,570	0,895	0,541	0,073	0,118	0,646	0,219	0,788	0,568	0,173
Körperliche Funktion	0,340	0,468	0,101	0,367	0,134	0,431	0,742	0,122	0,231	0,368	0,964	0,309	0,479	0,585
Rollenfunktion	0,082	0,405	0,109	0,980	0,004	0,967	0,047	0,009	0,028	0,671	0,903	0,999	0,174	0,845
Emotionale Funktion	0,291	0,776	0,647	0,595	0,512	0,556	0,934	0,060	0,123	0,286	0,821	0,790	0,635	0,610
Kognitive Funktion	0,394	0,101	0,287	0,744	0,135	0,185	0,983	0,218	0,449	0,010	0,219	0,739	0,843	0,868
Soziale Funktion	0,301	0,830	0,939	0,499	0,171	0,802	0,448	0,658	0,382	0,193	0,690	0,342	0,260	0,817

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

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Symptomskalen des NSCLC-SAQ - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Gesamtwertung	0,010	0,481	0,748	0,726	0,081	0,084	0,947	0,793	0,855	0,858	0,726	0,749	0,716	0,312
Husten	0,108	0,127	0,434	0,862	0,641	0,316	0,569	0,340	0,545	0,348	0,654	0,817	0,926	0,493
Schmerz	0,021	0,936	0,766	0,851	0,702	0,636	0,464	0,423	0,465	0,486	0,825	0,670	0,090	0,534
Dyspnoe	0,074	0,377	0,015	0,582	0,558	0,468	0,797	0,465	0,177	0,096	0,393	0,433	0,066	0,250
Müdigkeit	0,128	0,778	0,727	0,643	0,183	0,566	0,070	0,019	0,036	0,510	0,373	0,393	0,195	0,018
Verminderter Appetit	0,283	0,754	0,020	0,806	0,038	0,415	0,069	0,200	0,312	0,880	0,925	0,964	0,113	0,048
Unerwünschte Ereignisse - Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,726	0,765	0,022	0,641	0,305	0,913	0,805	0,732	0,836	0,441	0,523	0,818	0,527	0,433
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	0,106	0,432	0,713	0,257	0,326	0,945	0,681	0,368	0,274	0,593	0,789	0,330	0,318	0,774
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥3	0,059	0,134	0,738	0,233	0,764	0,833	0,571	0,344	0,544	0,658	0,322	0,215	0,274	0,138
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,992	NB
FACT-GP5 - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG PS 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Erstmalige Verschlechterung für FACT-GP5 (≥15% der Spanne)	0,196	0,161	0,886	0,216	0,081	0,112	0,112	0,012	0,015	0,193	0,735	0,469	0,009	0,169

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

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
PRO-CTCAE - Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg)														
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine - Häufigkeit (≥1 Punkt)	0,528	0,149	0,517	0,276	0,188	0,413	0,810	0,583	0,810	0,726	0,480	0,114	0,714	0,272
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Geschwollene Arme oder Beine - Ausprägung (≥1 Punkt)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt)	0,020	0,160	0,117	0,855	0,784	0,704	0,958	<0,001	<0,001	0,576	0,918	0,843	0,150	0,601
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,029	0,448	0,026	0,979	0,494	NB	0,274	NB	NB	NB	0,321	0,979	0,091	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,120	0,579	0,421	0,707	0,363	0,151	0,247	0,078	0,274	0,424	0,692	0,636	0,067	0,008
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)	0,947	0,016	0,131	0,853	0,108	0,283	0,827	0,010	0,003	0,393	0,689	0,794	0,901	NB

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

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmetastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,003	0,322	0,090	0,841	0,007	0,220	0,942	0,098	0,125	0,556	0,788	0,672	0,913	0,003
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Diarrhö - Häufigkeit (≥1 Punkt)	0,905	0,733	0,320	0,484	0,821	0,833	0,173	0,795	0,146	0,447	0,665	0,951	0,592	0,112
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,080	0,985	0,511	0,812	0,443	0,623	0,676	0,008	0,030	0,449	0,521	0,941	0,272	0,299
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)	0,005	0,059	0,108	0,728	0,078	0,319	0,377	0,057	0,009	0,110	0,127	0,887	0,994	0,992
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt)	<0,001	0,209	0,069	0,253	0,199	0,746	0,746	0,007	0,024	0,347	0,401	0,308	0,358	0,686
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Häufigkeit (≥1 Punkt)	0,030	0,325	0,054	0,628	0,131	0,499	0,227	0,131	0,263	0,566	0,228	0,576	0,132	0,246
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)	0,411	0,533	0,345	0,092	0,109	0,212	NB	NB	0,418	0,236	0,744	0,092	0,587	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,542	0,588	0,450	0,098	0,719	0,291	NB	NB	0,089	0,040	0,964	0,098	0,411	NB

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

Endpunkt	Subgruppe													
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart	RET-Fusion Resultat
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Juckreiz - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,732	0,593	0,387	0,141	0,060	0,200	0,477	0,547	0,154	0,349	0,496	0,147	0,780	0,589
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt)	0,698	0,034	0,115	0,152	0,572	0,162	0,623	0,646	0,815	0,393	0,283	0,118	0,770	0,002
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,478	0,228	0,775	0,034	0,792	0,352	0,062	NB	NB	0,610	0,030	0,034	0,764	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Häufigkeit (≥1 Punkt)	0,366	0,126	0,743	0,036	0,662	0,134	0,966	0,576	0,648	0,741	0,808	0,057	0,248	0,496
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Ausprägung (≥1 Punkt)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen - Beeinträchtigung (≥1 Punkt)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Erstmalige Verschlechterung des PRO-CTCAE Tränende Augen - Ausprägung (≥1 Punkt)	0,879	0,551	0,478	0,841	0,599	0,502	0,956	0,870	0,622	0,931	0,872	0,775	0,440	0,490

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

Endpunkt	Subgruppe												
	Alter	Baseline ECOG PS	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmastasen zu Baseline (CRF)	Lebermetastasen (BICR)	PD-L1-Expression - SG-Analyse 1	PD-L1-Expression - SG-Analyse 2	PD-L1-Expression - SG-Analyse 3	Krankheitsstatus	Ethnische Zugehörigkeit	RET-Probenart
<p>Datenschnitt: 01. Mai 2023.</p> <p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; kg: Kilogramm; NB: nicht berechnet; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; PS: Performance Status; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; SG: Subgruppe; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppenfaktor als Kovariablen.</p> <p>Für die Symptomskalen des NSCLC-SAQ jedoch wurde das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Modell benutzt und zusätzlich die geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen eingesetzt.</p> <p>Für die PRO-CTCAE-Skalen wurde die Cox-Modell-Likelihood-Funktion mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.</p> <p>Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.</p>													

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.

Für die Studie LIBRETTO-431 wurden umfassende Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist in Tabelle 4-62 zu finden. Die Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt sind in Tabelle 4-63 abgebildet.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ergab. Alle weiteren Ergebnisse sowie die Subgruppenanalysen für die UE nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.1 ZNS-Progression – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR-Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mZNS-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,019)					
Männlich	2/56 (3,6)	NE [NE; NE]	6/30 (20,0)	NE [11,40; NE]	0,12 [0,02; 0,59] 0,002
Weiblich	6/51 (11,8)	NE [22,57; NE]	4/32 (12,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,24; 3,02] 0,801
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich für den Endpunkt ZNS-Progression eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,019). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.2 Patientenberichtete Symptomatik – Subgruppenanalysen*EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Männlich	41/61 (67,2)	2,7 [1,38; 4,34]	17/34 (50,0)	5,4 [1,48; NE]	1,41 [0,80; 2,50] 0,244
Weiblich	25/54 (46,3)	8,6 [1,48; NE]	23/39 (59,0)	3,5 [0,95; 5,36]	0,57 [0,32; 1,02] 0,053
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
TPS <50%	31/48 (64,6)	2,1 [1,02; 4,14]	14/27 (51,9)	5,7 [0,99; NE]	1,61 [0,85; 3,04] 0,143
TPS \geq 50%	7/19 (36,8)	18,7 [2,73; NE]	8/13 (61,5)	1,4 [0,72; 2,37]	0,15 [0,05; 0,47] <0,001
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
TPS <50%	31/48 (64,6)	2,1 [1,02; 4,14]	14/27 (51,9)	5,7 [0,99; NE]	1,61 [0,85; 3,04] 0,143
TPS \geq 50%	7/19 (36,8)	18,7 [2,73; NE]	8/13 (61,5)	1,4 [0,72; 2,37]	0,15 [0,05; 0,47] <0,001
Unbekannt	28/48 (58,3)	4,2 [1,45; 19,35]	18/33 (54,5)	5,4 [1,48; 6,28]	0,91 [0,50; 1,67] 0,715

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Geschlecht (p=0,034): Die Ergebnisse aller Subgruppenkategorien sind nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p<0,001): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,003): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)					
<65 Jahre	32/76 (42,1)	20,9 [6,14; NE]	25/45 (55,6)	2,9 [1,41; 7,16]	0,48 [0,28; 0,81] 0,005
≥ 65 Jahre	22/39 (56,4)	3,6 [2,14; 22,97]	13/28 (46,4)	6,3 [2,60; NE]	1,25 [0,62; 2,49] 0,533
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifzierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Für die Subgruppe Alter zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,029$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,032)					

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
TPS <50%	22/48 (45,8)	11,1 [3,29; NE]	9/27 (33,3)	NE [3,91; NE]	1,39 [0,64; 3,02] 0,410
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [8,35; NE]	5/13 (38,5)	3,8 [0,72; NE]	0,26 [0,07; 0,98] 0,033

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score

a: In Monaten

b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.

Für die Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,032$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-68: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
RET-Probenart (p-Wert des Interaktionsterms: 0,027)					

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Blut	8/9 (88,9)	1,4 [0,72; 4,17]	3/10 (30,0)	NE [0,76; NE]	2,91 [0,76; 11,09] 0,110
Gewebe	46/106 (43,4)	14,5 [4,40; NE]	32/63 (50,8)	3,5 [2,14; 9,92]	0,63 [0,40; 1,00] 0,047

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection.

a: In Monaten

b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Für die Subgruppe RET-Probenart zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,027$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-69: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)					
Nie	20/72 (27,8)	NE [18,99; NE]	24/50 (48,0)	3,8 [1,45; NE]	0,34 [0,19; 0,63] <0,001
Ehemals/aktuell	16/43 (37,2)	NE [6,28; NE]	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	2,17 [0,73; 6,50] 0,154
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifzierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Für die Subgruppe Raucherstatus zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,004$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

NSCLC-SAQ

Tabelle 4-70: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥ 3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)					

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
<65 Jahre	22/76 (28,9)	16,8 [12,91; NE]	25/45 (55,6)	0,5 [0,36; 1,91]	0,21 [0,11; 0,40] <0,001
≥65 Jahre	16/39 (41,0)	7,6 [1,18; NE]	11/28 (39,3)	5,5 [0,79; NE]	0,83 [0,37; 1,85] 0,636

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus.

a: In Monaten

b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Für die Subgruppe Alter zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,010). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-71: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
<65 Jahre	30/76 (39,5)	6,3 [1,48; NE]	25/45 (55,6)	0,6 [0,36; 1,22]	0,46 [0,27; 0,80] 0,005
≥ 65 Jahre	18/39 (46,2)	0,8 [0,53; 14,09]	11/28 (39,3)	4,7 [0,53; NE]	1,41 [0,62; 3,20] 0,389
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.					

Für die Subgruppe Alter zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,021$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-72: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,015)					
Männlich	22/61 (36,1)	5,1 [2,10; NE]	21/34 (61,8)	0,7 [0,36; 1,64]	0,23 [0,11; 0,47] <0,001
Weiblich	30/54 (55,6)	4,2 [1,05; 6,51]	19/39 (48,7)	0,5 [0,33; NE]	0,81 [0,44; 1,47] 0,497
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: Versus.					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.					

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,015$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-73: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit ($\geq 0,6$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,019)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,95; 4,47]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 1,91]	0,61 [0,27; 1,35] 0,197
TPS \geq 50%	4/19 (21,1)	NE [4,44; NE]	6/13 (46,2)	0,4 [0,30; NE]	0,15 [0,03; 0,76] 0,011
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,95; 4,47]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 1,91]	0,61 [0,27; 1,35] 0,197
TPS \geq 50%	4/19 (21,1)	NE [4,44; NE]	6/13 (46,2)	0,4 [0,30; NE]	0,15 [0,03; 0,76] 0,011
Unbekannt	18/48 (37,5)	11,1 [1,94; NE]	20/33 (60,6)	0,5 [0,36; 1,05]	0,30 [0,15; 0,61] <0,001
RET-Fusion Resultat **** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,018)					
CCDC6	5/9 (55,6)	0,4 [0,30; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,30; NE]	1,11 [0,07; 18,10] 0,808
KIF5B	19/50 (38,0)	13,9 [3,48; NE]	18/36 (50,0)	0,6 [0,33; 1,64]	0,31 [0,16; 0,62] <0,001

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CCDC6: Coiled-coil domain-containing protein 6; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score; vs.: Versus					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.					
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.					
**** PCR-Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusionspartner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p=0,019): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,036): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe RET-Fusion Resultat (p=0,018): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-74: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
Männlich	26/61 (42,6)	3,1 [0,95; 11,10]	18/34 (52,9)	0,6 [0,36; 3,71]	0,56 [0,29; 1,09] 0,083
Weiblich	22/54 (40,7)	7,4 [2,17; NE]	26/39 (66,7)	0,4 [0,33; 0,49]	0,23 [0,12; 0,44] <0,001
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,038)					
Nie	27/72 (37,5)	7,4 [1,22; NE]	34/50 (68,0)	0,4 [0,33; 0,53]	0,25 [0,15; 0,44] <0,001
Ehemals/aktuell	21/43 (48,8)	4,9 [0,99; 6,77]	10/23 (43,5)	1,9 [0,33; 3,78]	0,57 [0,26; 1,27] 0,155
RET-Fusion Resultat **** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,048)					
CCDC6	4/9 (44,4)	9,7 [0,30; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,072
KIF5B	19/50 (38,0)	7,4 [3,09; NE]	21/36 (58,3)	0,4 [0,36; 0,99]	0,29 [0,15; 0,57] <0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CCDC6: Coiled-coil domain-containing protein 6; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KI: Konfidenzintervall; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; vs.: Versus					
a: In Monaten					
b: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch; laut IWRS) sowie Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.					
**** PCR-Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusionspartner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Geschlecht ($p=0,020$): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe Raucherstatus ($p=0,038$): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe RET-Fusion Resultat ($p=0,048$): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-75: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)					
Nie	32/72 (44,4)	15,5 [4,90; NE]	29/50 (58,0)	1,8 [0,99; 6,37]	0,44 [0,26; 0,73] 0,001
Ehemals/aktuell	28/43 (65,1)	3,5 [2,10; 6,97]	11/23 (47,8)	5,4 [2,17; NE]	1,42 [0,70; 2,86] 0,332
Lebermetastasen (BICR) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,047)					
Ja	8/16 (50,0)	4,6 [1,54; NE]	1/13 (7,7)	NE [5,39; NE]	4,73 [0,59; 37,89] 0,106

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Nein	51/98 (52,0)	7,0 [4,21; 15,54]	39/60 (65,0)	2,3 [1,48; 4,90]	0,54 [0,36; 0,83] 0,004
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	5,7 [2,79; 15,31]	16/27 (59,3)	3,0 [1,64; NE]	0,84 [0,45; 1,56] 0,578
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	21,5 [4,04; NE]	7/13 (53,8)	1,7 [0,72; 4,04]	0,13 [0,04; 0,45] <0,001
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,028)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	5,7 [2,79; 15,31]	16/27 (59,3)	3,0 [1,64; NE]	0,84 [0,45; 1,56] 0,578
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	21,5 [4,04; NE]	7/13 (53,8)	1,7 [0,72; 4,04]	0,13 [0,04; 0,45] <0,001
Unbekannt	28/48 (58,3)	4,3 [2,14; 19,35]	17/33 (51,5)	5,4 [0,95; NE]	0,83 [0,45; 1,53] 0,553
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Raucherstatus (p=0,004): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe Lebermetastasen (BICR) (p=0,047): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p=0,009): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,028): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-76: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
PD-L1-Expression - SG-Analyse 3 *** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)					
Negativ	13/26 (50,0)	5,9 [2,10; NE]	9/12 (75,0)	1,8 [0,85; 9,72]	0,47 [0,20; 1,11] 0,080
Positiv	35/49 (71,4)	3,5 [2,17; 5,59]	11/34 (32,4)	NE [4,04; NE]	2,34 [1,19; 4,62] 0,011
Unbekannt	29/40 (72,5)	3,0 [2,07; 5,32]	14/27 (51,9)	3,2 [1,68; NE]	1,23 [0,65; 2,35] 0,517

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.					

Für die Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 3 zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionskala Kognitive Funktion eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,010$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-77: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mSAF-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,022)					
Männlich	61/61 (100,0)	0,3 [0,13; 0,26]	33/34 (97,1)	0,1 [0,10; 0,26]	1,10 [0,71; 1,70] 0,621
Weiblich	54/54 (100,0)	0,3 [0,20; 0,39]	38/38 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,65 [0,42; 1,00] 0,050

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mSAF-Pembrolizumab: Modifizierte Safety-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,022$). Die Ergebnisse aller Subgruppenkategorien sind nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

FACT-GP5

Tabelle 4-78: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥ 15 % der Spanne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,012)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	0,8 [0,76; 0,99]	18/27 (66,7)	0,3 [0,30; 0,43]	0,27 [0,15; 0,51] <0,001
TPS \geq 50%	13/19 (68,4)	1,0 [0,59; 4,21]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,33]	0,00 [0,00; NE] <0,001
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,015)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	0,8 [0,76; 0,99]	18/27 (66,7)	0,3 [0,30; 0,43]	0,27 [0,15; 0,51] <0,001

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
TPS ≥50%	13/19 (68,4)	1,0 [0,59; 4,21]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,33]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Unbekannt	26/48 (54,2)	1,0 [0,76; 2,37]	21/33 (63,6)	0,4 [0,33; 0,79]	0,53 [0,29; 0,95] 0,034
RET-Probenart (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
Blut	7/9 (77,8)	0,8 [0,49; 0,95]	5/10 (50,0)	0,9 [0,26; NE]	1,54 [0,47; 5,01] 0,508
Gewebe	59/106 (55,7)	1,0 [0,76; 1,48]	41/63 (65,1)	0,3 [0,33; 0,39]	0,30 [0,20; 0,46] <0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p=0,012): Der Effekt in beiden statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,015): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

- Subgruppe RET-Probenart (p=0,009): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

PRO-CTCAE

Tabelle 4-79: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
<65 Jahre	35/76 (46,1)	5,9 [1,45; 9,72]	23/45 (51,1)	1,0 [0,43; 5,82]	0,62 [0,36; 1,06] 0,084
≥ 65 Jahre	20/39 (51,3)	2,0 [0,53; 3,32]	9/28 (32,1)	7,2 [0,95; NE]	1,91 [0,87; 4,21] 0,108
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,72; 3,32]	11/27 (40,7)	4,3 [0,79; NE]	1,37 [0,67; 2,81] 0,410
TPS $\geq 50\%$	7/19 (36,8)	6,8 [0,99; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,82]	0,08 [0,02; 0,33] <0,001
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,72; 3,32]	11/27 (40,7)	4,3 [0,79; NE]	1,37 [0,67; 2,81] 0,410
TPS $\geq 50\%$	7/19 (36,8)	6,8 [0,99; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,82]	0,08 [0,02; 0,33] <0,001
Unbekannt	25/48 (52,1)	5,5 [1,45; 9,07]	14/33 (42,4)	2,0 [0,95; NE]	1,02 [0,52; 1,98] 0,952

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Häufigkeit war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Alter (p=0,020): Die Ergebnisse aller Subgruppenkategorien sind nicht statistisch signifikant. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p<0,001): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p<0,001): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-80: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)					
<65 Jahre	4/76 (5,3)	19,4 [1,68; NE]	6/45 (13,3)	1,0 [0,30; NE]	0,05 [0,01; 0,45] <0,001
≥ 65 Jahre	4/39 (10,3)	0,5 [0,30; NE]	2/28 (7,1)	1,3 [0,82; NE]	1,41 [0,22; 8,84] 0,713
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,026)					
Männlich	2/61 (3,3)	1,4 [0,30; NE]	1/34 (2,9)	2,0 [NE; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Weiblich	6/54 (11,1)	19,4 [0,53; NE]	7/39 (17,9)	0,8 [0,30; 1,02]	0,13 [0,03; 0,54] 0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost – Ausprägung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Alter (p=0,029): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

- Subgruppe Geschlecht (p=0,026): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-81: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
RET-Fusion Resultat **** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,008)					
CCDC6	4/9 (44,4)	6,3 [0,53; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
KIF5B	30/50 (60,0)	1,0 [0,53; 1,74]	20/36 (55,6)	0,9 [0,33; 2,00]	0,86 [0,48; 1,52] 0,592
<p>Datenschnitt: 01. Mai 2023</p> <p>Abkürzungen: CCDC6: Coiled-coil domain-containing protein 6; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: In Monaten</p> <p>b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test</p> <p>Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.</p> <p>Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.</p> <p>**** PCR-Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusionspartner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.</p>					

Für die Subgruppe RET-Fusion Resultat zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung – Ausprägung eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,008). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-82: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Baseline ECOG PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,016)					
0	5/41 (12,2)	1,0 [0,72; NE]	4/25 (16,0)	0,8 [0,49; NE]	0,97 [0,23; 4,10] 0,961
1	11/74 (14,9)	6,7 [1,22; NE]	17/48 (35,4)	0,4 [0,33; 1,02]	0,15 [0,06; 0,36] <0,001
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)					
TPS <50%	4/48 (8,3)	3,3 [0,72; NE]	7/27 (25,9)	1,0 [0,33; 1,64]	0,34 [0,10; 1,20] 0,081
TPS \geq 50%	2/19 (10,5)	NE [1,22; NE]	3/13 (23,1)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
TPS <50%	4/48 (8,3)	3,3 [0,72; NE]	7/27 (25,9)	1,0 [0,33; 1,64]	0,34 [0,10; 1,20] 0,081
TPS \geq 50%	2/19 (10,5)	NE [1,22; NE]	3/13 (23,1)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Unbekannt	10/48 (20,8)	2,2 [0,53; 6,70]	11/33 (33,3)	0,5 [0,33; 1,05]	0,31 [0,12; 0,84] 0,014

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; PS: Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test.					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Beeinträchtigung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Baseline ECOG PS (p=0,016): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p=0,010): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,003): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-83: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
<65 Jahre	32/76 (42,1)	6,8 [3,06; 18,00]	30/45 (66,7)	0,4 [0,33; 0,79]	0,21 [0,12; 0,36] <0,001
≥ 65 Jahre	21/39 (53,8)	0,8 [0,53; 0,99]	14/28 (50,0)	0,4 [0,30; 2,37]	0,94 [0,47; 1,85] 0,798
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,007)					
Nie	30/72 (41,7)	4,4 [1,22; 14,52]	34/50 (68,0)	0,4 [0,33; 0,49]	0,25 [0,15; 0,42] <0,001
Ehemals/aktuell	23/43 (53,5)	2,4 [0,79; 4,90]	10/23 (43,5)	1,8 [0,33; 5,59]	0,82 [0,39; 1,74] 0,616
RET-Fusion Resultat **** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
CCDC6	4/9 (44,4)	11,4 [0,76; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
KIF5B	24/50 (48,0)	4,6 [0,99; 14,52]	21/36 (58,3)	0,4 [0,33; 0,99]	0,41 [0,22; 0,75] 0,003
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CCDC6: Coiled-coil domain-containing protein 6; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection.					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
**** PCR-Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusionspartner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel – Ausprägung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Alter (p=0,003): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe Raucherstatus (p=0,007): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe RET-Fusion Resultat (p=0,003): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-84: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,008)					
TPS <50%	30/48 (62,5)	0,7 [0,39; 0,76]	14/27 (51,9)	1,0 [0,53; 2,17]	2,22 [1,15; 4,28] 0,017
TPS \geq 50%	11/19 (57,9)	0,8 [0,33; NE]	6/13 (46,2)	0,3 [0,26; 0,36]	0,41 [0,14; 1,17] 0,108
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)					
TPS <50%	30/48 (62,5)	0,7 [0,39; 0,76]	14/27 (51,9)	1,0 [0,53; 2,17]	2,22 [1,15; 4,28] 0,017
TPS \geq 50%	11/19 (57,9)	0,8 [0,33; NE]	6/13 (46,2)	0,3 [0,26; 0,36]	0,41 [0,14; 1,17] 0,108

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Unbekannt	29/48 (60,4)	0,4 [0,30; 0,53]	20/33 (60,6)	1,5 [0,33; 6,67]	1,75 [0,97; 3,15] 0,062

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score

a: In Monaten

b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.

** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw. <50%.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit – Ausprägung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 (p=0,008): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,030): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-85: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
<65 Jahre	18/76 (23,7)	7,2 [1,22; NE]	21/45 (46,7)	0,4 [0,33; 0,66]	0,22 [0,11; 0,43] <0,001
≥ 65 Jahre	9/39 (23,1)	0,8 [0,30; 8,54]	5/28 (17,9)	1,9 [0,30; NE]	1,40 [0,47; 4,18] 0,574
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
TPS <50%	7/48 (14,6)	4,3 [0,56; NE]	8/27 (29,6)	0,4 [0,30; 0,99]	0,42 [0,15; 1,19] 0,092
TPS $\geq 50\%$	5/19 (26,3)	6,8 [0,53; NE]	5/13 (38,5)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Unbekannt	15/48 (31,3)	2,1 [0,53; 10,18]	13/33 (39,4)	0,9 [0,36; 2,43]	0,66 [0,31; 1,38] 0,264
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS $\geq 50\%$ bzw. <50%.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Alter (p=0,005): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 (p=0,009): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-86: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
<65 Jahre	36/76 (47,4)	2,9 [0,99; 9,95]	29/45 (64,4)	0,5 [0,33; 0,62]	0,40 [0,24; 0,67] <0,001
≥ 65 Jahre	22/39 (56,4)	0,8 [0,53; 0,79]	10/28 (35,7)	0,8 [0,30; NE]	1,85 [0,87; 3,95] 0,103
PD-L1-Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,007)					
TPS <50%	25/48 (52,1)	0,8 [0,56; 1,45]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 2,56]	0,92 [0,47; 1,81] 0,848
TPS $\geq 50\%$	9/19 (47,4)	2,9 [0,49; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,30; 0,49]	0,13 [0,04; 0,50] 0,002
PD-L1-Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,024)					
TPS <50%	25/48 (52,1)	0,8 [0,56; 1,45]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 2,56]	0,92 [0,47; 1,81] 0,848
TPS $\geq 50\%$	9/19 (47,4)	2,9 [0,49; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,30; 0,49]	0,13 [0,04; 0,50] 0,002

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Unbekannt	24/48 (50,0)	1,4 [0,72; 5,59]	19/33 (57,6)	0,6 [0,33; 1,91]	0,72 [0,39; 1,32] 0,277

Datenschnitt: 01. Mai 2023

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe; TPS: Tumor Proportion Score

a: In Monaten

b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test

Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS $\geq 50\%$ bzw. <50% wurden nicht berücksichtigt.

** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS $\geq 50\%$ bzw. <50%.

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Ausprägung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Alter ($p < 0,001$): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 1 ($p = 0,007$): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 2 ($p = 0,024$): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-87: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)					
<65 Jahre	40/76 (52,6)	1,4 [0,99; 4,93]	28/45 (62,2)	0,7 [0,49; 1,05]	0,58 [0,36; 0,95] 0,028
≥ 65 Jahre	21/39 (53,8)	0,7 [0,30; 1,64]	12/28 (42,9)	1,5 [0,36; 4,80]	1,50 [0,74; 3,06] 0,280
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					

Für die Subgruppe Alter zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Häufigkeit eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,030$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-88: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
PD-L1-Expression - SG-Analyse 3 *** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,040)					
Negativ	2/26 (7,7)	0,3 [0,26; NE]	1/12 (8,3)	NE [0,53; NE]	>100 [0,00; NE] 0,199
Positiv	7/49 (14,3)	3,0 [0,26; NE]	6/34 (17,6)	0,5 [0,30; 1,02]	0,49 [0,16; 1,50] 0,203
Unbekannt	5/40 (12,5)	14,4 [0,30; NE]	6/27 (22,2)	0,4 [0,26; NE]	0,28 [0,08; 1,04] 0,039
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erchenbar/nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Subgruppe					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.					

Für die Subgruppe PD-L1-Expression – SG-Analyse 3 zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen – Ausprägung eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,040$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-89: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Baseline ECOG PS (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
0	16/41 (39,0)	3,2 [0,99; 15,28]	12/25 (48,0)	0,5 [0,33; 1,74]	0,41 [0,19; 0,90] 0,024
1	29/74 (39,2)	12,3 [5,62; NE]	34/48 (70,8)	0,4 [0,33; 0,43]	0,13 [0,07; 0,23] <0,001
RET-Fusion Resultat **** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,002)					
CCDC6	4/9 (44,4)	10,8 [0,53; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
KIF5B	21/50 (42,0)	5,1 [1,71; NE]	22/36 (61,1)	0,4 [0,33; 0,99]	0,24 [0,13; 0,46] <0,001
Datenschnitt: 01. Mai 2023 Abkürzungen: CCDC6: Coiled-coil domain-containing protein 6; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PRO: Patient Reported Outcome; PS: Performance Status; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection. a: In Monaten b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt. Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte. **** PCR-Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusionspartner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Häufigkeit war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Baseline ECOG PS ($p=0,034$): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der

Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

- Subgruppe RET-Fusion Resultat (p=0,002): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-90: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Ausprägung (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Ostasiatisch	6/65 (9,2)	4,4 [0,59; NE]	8/35 (22,9)	0,7 [0,30; 2,40]	0,32 [0,11; 0,95] 0,031
Nicht-ostasiatisch	1/50 (2,0)	NE [3,35; NE]	3/38 (7,9)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010
Krankheitsstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)					
III*	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	0,3 [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
IVA	2/44 (4,5)	NE [3,29; NE]	4/33 (12,1)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
IVB	5/65 (7,7)	4,4 [0,30; NE]	6/34 (17,6)	1,0 [0,33; 2,40]	0,35 [0,10; 1,19] 0,080
Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Asiatisch	6/66 (9,1)	4,4 [0,59; NE]	8/35 (22,9)	0,7 [0,30; 2,40]	0,32 [0,11; 0,95] 0,031
Nicht asiatisch	1/49 (2,0)	NE [3,35; NE]	3/34 (8,8)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
* SAS Warning: The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.					
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine.					

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit – Ausprägung war das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Geografische Region (p=0,034): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe Krankheitsstatus (p=0,030): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.
- Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit (p=0,034): Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-91: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Häufigkeit (≥ 1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-431, mITT-Pembrolizumab

Subgruppe	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit ^a [95%-KI]	
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
Ostasiatisch	18/65 (27,7)	NE [11,33; NE]	24/35 (68,6)	1,1 [0,33; 3,29]	0,16 [0,08; 0,31] <0,001
Nicht-ostasiatisch	9/50 (18,0)	NE [5,78; NE]	10/38 (26,3)	5,2 [1,91; NE]	0,54 [0,22; 1,34] 0,175
Datenschnitt: 01. Mai 2023					
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mITT-Pembrolizumab: Modifizierte ITT-Pembrolizumab-Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.					
a: In Monaten					
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test					
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.					
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.					
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine					

Für die Subgruppe Geografische Region zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen – Häufigkeit eine statistisch signifikante Interaktion ($p=0,036$). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

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).

Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Studienregistereinträge	Publikationen
LIBRETTO-431	[11]	[64-66]	[58-63]
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 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 4-98: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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-431

Evidenzklassifizierung

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT wurde eine RCT des pharmazeutischen Unternehmers (LIBRETTO-431) mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen. Die Studie LIBRETTO-431 stellt für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Mutation die beste verfügbare Evidenz dar und entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [6].

Die Studie LIBRETTO-431 wurde mit niedrigem Verzerrungspotenzial eingestuft.

Studienqualität/Verzerrungspotenzial

Die fehlende Verblindung von Patienten und Ärzten in der Studie wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweiligen Endpunkte berücksichtigt.

Die einzelnen Endpunkte zur Mortalität und Progression der Erkrankung bzw. Tumoransprechen wurden insgesamt als niedrig verzerrt bewertet, da die Bewertung auf objektiven Kriterien basiert (Gesamtüberleben) und eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auszuschließen ist oder eine Verblindung der Endpunkterheber (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, ZNS-Metastasen) erfolgt ist. Endpunkte, die auf einer Bewertung eines Fragebogens basieren, d. h. gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind als potenziell hoch verzerrt zu bewerten, da eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Auch unerwünschte Ereignisse sowie der im Rahmen der Sicherheit erhobene FACT-GP5 und PRO-CTCAE sind aus diesem Grund entsprechend als potenziell hoch verzerrt zu bewerten.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)

Von Endpunkten aus Einzelstudien, die als niedrig verzerrt bewertet wurden, können grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, während als hoch verzerrt bewertete Endpunktergebnisse aus Einzelstudien Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen liefern können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven NSCLC (Erstlinientherapie) erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie LIBRETTO-431 zum Datenschnitt vom 01. Mai 2023. Angesichts der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale mit denen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung deutscher und anderer europäischer

Studienzentren (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien) an der Studie LIBRETTO-431 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die nachfolgende Tabelle 4-104 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-104: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber platinhaltiger Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,16 [0,56; 2,42], 0,684	Kein Zusatznutzen ableitbar
Morbidität		
Progressionfreies Überleben	HR: 0,54 [0,35; 0,83], 0,005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumoransprechen (ergänzend ^a) Gesamtansprechrare Dauer des Ansprechens	RR: 1,24 [1,05; 1,47], 0,008 HR: 0,44 [0,26; 0,76], 0,002	..a
Zeit bis zur ZNS-Progression (BICR- Beurteilung) mZNS-Pembrolizumab mZNS-Pembrolizumab ohne ZNS-Metastasen zu Baseline mZNS-Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline Intrakranielle Gesamtansprechrare Dauer des intrakraniellen Ansprechens mZNS- Pembrolizumab mit ZNS- Metastasen zu Baseline	HR: 0,29 [0,11; 0,77], 0,009 HR: 0,20 [0,05; 0,87], 0,018 HR: 0,40 [0,10; 1,57], 0,178 RR: 0,81 [0,38; 1,72], 0,586 HR: 0,30 [0,02; 4,60], 0,379	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patientenberichtete Symptomatik		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	HR: 0,62 [0,39; 1,00], 0,049	
Diarrhö	HR: 2,15 [1,36; 3,41], <0,001	
Dyspnoe	HR: 0,93 [0,57; 1,51], 0,751	
Fatigue	HR: 0,93 [0,62; 1,38], 0,665	
Verstopfung	HR: 0,74 [0,48; 1,13], 0,158	
Schlaflosigkeit	HR: 1,20 [0,74; 1,95], 0,456	
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,30 [0,19; 0,48], <0,001	

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerz	HR: 0,68 [0,45; 1,04], 0,071	
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,59 [0,36; 0,98], 0,038	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ($\geq 15\%$) im NSCLC-SAQ		
Gesamtwertung	HR: 0,36 [0,22; 0,58], <0,001	
Husten	HR: 0,78 [0,47; 1,27], 0,323	
Schmerz	HR: 0,66 [0,43; 1,03], 0,067	
Dyspnoe	HR: 0,50 [0,33; 0,77], 0,001	
Müdigkeit	HR: 0,38 [0,25; 0,60], <0,001	
Verminderter Appetit	HR: 0,34 [0,22; 0,51], <0,001	
<i>Patientenberichteter Gesundheitszustand</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 15 Punkte) des EQ-5D VAS	HR: 1,24 [0,71; 2,16], 0,454	Kein Zusatznutzen ableitbar
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 1,23 [0,81; 1,89], 0,338	
Kognitive Funktion	HR: 1,31 [0,87; 1,96], 0,194	
Emotionale Funktion	HR: 1,03 [0,64; 1,67], 0,896	
Körperliche Funktion	HR: 0,82 [0,52; 1,28], 0,379	
Rollenfunktion	HR: 0,66 [0,44; 0,99], 0,043	
Soziale Funktion	HR: 0,79 [0,53; 1,18], 0,245	
<i>Sicherheit</i>		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis		Kein Zusatznutzen ableitbar
UE, jeglicher Schweregrad	HR: 0,85 [0,62; 1,15], 0,305	
SUE	HR: 1,08 [0,63; 1,85], 0,776	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,19 [0,82; 1,72], 0,368	
Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR: 2,84 [0,62; 13,02], 0,160	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) nach SOC und PT ^b		Kein Zusatznutzen ableitbar
Untersuchungen	HR: 1,35 [0,96; 1,90], 0,082	
Aspartat-Aminotransferase erhöht	HR: 1,85 [1,20; 2,84], 0,004	
Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 1,70 [1,10; 2,64], 0,016	

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Bilirubin im Blut erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ° 40,9% vs. 0%	
Elektrokardiogramm QT verlängert	HR: 14,18 [1,91; 105,43], <0,001	
Bilirubin konjugiert erhöht	HR: 10,98 [1,46; 82,55], 0,003	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,78 [0,56; 1,10], 0,178	
Diarrhö	HR: 1,99 [1,18; 3,34], 0,008	
Mundtrockenheit	HR: 8,54 [3,07; 23,74], <0,001	
Obstipation	HR: 0,42 [0,24; 0,72], 0,001	
Übelkeit	HR: 0,24 [0,13; 0,44], <0,001	
Erbrechen	HR: 0,43 [0,22; 0,86], 0,014	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,67 [0,46; 0,96], 0,030	
Asthenie	HR: 0,40 [0,21; 0,76], 0,004	
Fieber	HR: 0,44 [0,22; 0,88], 0,017	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: 0,92 [0,60; 1,40], 0,709	
Appetit vermindert	HR: 0,52 [0,28; 0,96], 0,035	
Hypokalzämie	Rel. Häufigkeit (%): ° 8,7% vs. 0%	
Hyperglykämie	HR: 0,24 [0,07; 0,78], 0,010	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 0,83 [0,55; 1,25], 0,376	
Pruritus	HR: 0,40 [0,19; 0,84], 0,013	
Gefäßerkrankungen	HR: 4,70 [2,40; 9,20], <0,001	
Hypertonie	HR: 8,95 [3,58; 22,40], <0,001	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,66 [0,42; 1,06], 0,082	
Dyspnoe	HR: 0,25 [0,08; 0,85], 0,016	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,30 [0,19; 0,48], <0,001	
Anämie	HR: 0,14 [0,08; 0,26], <0,001	
Neutropenie	HR: 0,17 [0,05; 0,51], <0,001	
Augenerkrankungen	HR: 0,63 [0,32; 1,23], 0,173	
Tränensekretion verstärkt	HR: 0,12 [0,03; 0,57], 0,001	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	HR: 7,19 [0,94; 54,98] 0,026	

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach SOC und PT ^b			
Untersuchungen	HR: 0,14 [0,02; 1,30], 0,045		
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT ^b			
Untersuchungen	HR: 1,85 [1,01; 3,41], 0,044		
Neutrophilenzahl erniedrigt	HR: 0,11 [0,02; 0,50], <0,001		
Alanin-Aminotransferase erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 21,7% vs. 0%		
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Rel. Häufigkeit (%): ^c 12,2% vs. 0%		
Elektrokardiogramm QT verlängert	Rel. Häufigkeit (%): ^c 7,8% vs. 0%		
Gefäßerkrankungen	HR: 8,72 [2,07; 36,75], <0,001		
Hypertonie	HR: 8,05 [1,90; 34,09], <0,001		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,03 [0,00; 0,23], <0,001		
Anämie	HR: 0,08 [0,01; 0,62], 0,002		
Neutropenie	Rel. Häufigkeit (%): ^c 0% vs. 13,9%		
Erstmalige Verschlechterung für FACT-GP5 (≥ 1 Punkt)	HR: 0,38 [0,26; 0,56], <0,001		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ($\geq 15\%$) des PRO-CTCAE			
Geschwollene Arme oder Beine - Häufigkeit	HR: 0,97 [0,64; 1,47], 0,868	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Geschwollene Arme oder Beine - Beeinträchtigung	HR: 0,56 [0,17; 1,82], 0,330		
Geschwollene Arme oder Beine - Ausprägung	HR: 0,29 [0,08; 1,08], 0,051		
Schüttelfrost - Häufigkeit	HR: 0,91 [0,59; 1,41], 0,682		
Schüttelfrost - Ausprägung	HR: 0,21 [0,06; 0,72], 0,007		
Verstopfung - Ausprägung	HR: 0,66 [0,44; 0,97], 0,035		
Appetitmangel - Beeinträchtigung	HR: 0,21 [0,10; 0,44], <0,001		
Appetitmangel - Ausprägung	HR: 0,37 [0,24; 0,56], <0,001		
Diarrhö - Häufigkeit	HR: 1,29 [0,86; 1,95], 0,221		
Mundtrockenheit - Ausprägung	HR: 1,53 [1,03; 2,28], 0,035		
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung	HR: 0,44 [0,26; 0,76], 0,003		

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-431	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Carboplatin oder Cisplatin+Pemetrexed +Pembrolizumab	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung	HR: 0,68 [0,45; 1,03], 0,074	
Kopfschmerzen - Häufigkeit	HR: 0,82 [0,55; 1,22], 0,312	
Kopfschmerzen - Beeinträchtigung	HR: 0,43 [0,20; 0,94], 0,026	
Kopfschmerzen - Ausprägung	HR: 0,50 [0,23; 1,10], 0,073	
Juckreiz - Ausprägung	HR: 0,72 [0,48; 1,09], 0,117	
Übelkeit - Häufigkeit	HR: 0,18 [0,11; 0,29], <0,001	
Übelkeit - Ausprägung	HR: 0,19 [0,07; 0,53], <0,001	
Erbrechen - Häufigkeit	HR: 0,27 [0,16; 0,45], <0,001	
Erbrechen - Ausprägung	HR: 0,23 [0,02; 2,68], 0,207	
Tränende Augen – Beeinträchtigung	HR: 0,35 [0,10; 1,24], 0,090	
Tränende Augen - Ausprägung	HR: 0,40 [0,26; 0,61], <0,001	
<p>Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ 5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mZNS-Pembrolizumab: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab-Population; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PT: Preferred Term; PRO: Patient Reported Outcome; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QT (-Intervall): Elektrokardiogramm-Parameter; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis ;VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Aufgrund der klinischen Relevanz wird das Tumorsprechen ergänzend dargestellt; die Ableitung eines Zusatznutzens wird für die ergänzend dargestellten Endpunkte nicht vorgenommen.</p> <p>b: Nur die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die dazugehörige SOC werden dargestellt.</p> <p>c: Da in einem der beiden Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist kann kein HR berechnet werden. Von einer Berechnung des RR wird abgesehen, da sich die Beobachtungszeiten stark unterscheiden.</p>		

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, die Einfluss auf die abschließende Beurteilung der Ergebnisse haben könnten.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der mITT-Pembrolizumab-Population verstarben im Studienverlauf 22 Patienten (19,1%) im Selpercatinib-Arm und 11 Patienten (15,1%) im Vergleichsarm. Die Überlebensraten sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,16 [0,56; 2,42], p=0,684).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zum Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,005). Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war somit unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm. Im Vergleichsarm lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,8 Monaten, im Selpercatinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben mit 24,8 Monaten fast doppelt so lang.

Basierend auf den Analysen wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT abgeleitet.

Tumoransprechen

Die Gesamtansprechrates ermöglicht eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität der Studienmedikation und damit eine Beurteilung des Therapieerfolgs. Die Dauer des Ansprechens spiegelt den Erhalt des Therapieeffekts wider. Auch im klinischen Alltag ist das Tumoransprechen ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Dies gilt in gleicher Weise für das intrakranielle Ansprechen, da Metastasen im Gehirn die kognitiven Fähigkeiten und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können.

Die Analyse der **Gesamtansprechrates** ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Selpercatinib gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie+Pemetrexed+Pembrolizumab (RR [95%-KI]: 1,24 [1,05; 1,47], p=0,008). Auch für die **Dauer des Ansprechens** konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], p=0,002).

Insgesamt zeigte sich für die Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib im Vergleich zur ZVT eine hohe Tumoransprechrates. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend.

Auf die Ableitung eines Zusatznutzens wird aufgrund der ergänzenden Darstellung verzichtet.

ZNS-Metastasen

ZNS-Metastasen können die Prognose deutlich verschlechtern und haben oftmals erhebliche Auswirkungen auf die Symptomatik und auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Bei Hirnmetastasierung werden zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen notwendig, die zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung führen.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase zeigte sich für Patienten ohne ZNS-Metastase zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,87], $p=0,018$). Der Vorteil für Zeit bis zur ZNS-Progression zeigt sich auch in der Gesamtpopulation (mZNS-Pembrolizumab) (HR [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,77], $p=0,009$). Für Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline war der Unterschied für die Zeit bis zur ZNS-Progression nicht statistisch signifikant. In Summe zeigt sich, dass Selpercatinib das Risiko für die Entstehung von ZNS-Metastasen deutlich verringert. Das wird durch eine Analyse der kumulativen Inzidenzrate für die ZNS-Progression in der ZNS-Pembrolizumab-Population ohne Hirnmetastasen zu Baseline bestätigt. Diese beträgt im Selpercatinib-Arm 1% gegenüber 15% im Kontrollarm [73]. Selpercatinib schützt in dieser Population also 15-mal besser vor ZNS-Metastasen als die Vergleichstherapie.

Die Analyse der **intrakraniellen Gesamtsprechrates** ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch für die **Dauer des intrakraniellen Ansprechens** (mZNS-Pembrolizumab) bei Patienten mit ZNS-Metastase zu Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund der Vorteile bei den Patienten ohne ZNS-Metastase und in der Gesamtpopulation ergibt sich für den Endpunkt ZNS-Metastasen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Symptomatik

Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbar und daher per Definition für den Patienten relevant. Die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, kann für eine valide Bewertung der Symptome herangezogen werden. Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand des EORTC QLQ-C30 und des NSCLC-SAQ erhoben. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung basierend auf einer MID von 10 Punkten (EORTC QLQ-C30) bzw. 15% der Skalenbreite (Gesamtwertung und Subskalen des NSCLC-SAQ) herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei den Skalen **Appetitlosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,62 [0,39; 1,00], $p=0,049$) und **Übelkeit und Erbrechen** (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,48], $p<0,001$), **Finanzielle Schwierigkeiten** (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,98], $p=0,038$) und ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib in der Skala **Diarrhö** (HR [95%-KI]: 2,15 [1,36; 3,41], $p<0,001$).

Darüber hinaus liegen bezüglich der **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des NSCLC-SAQ statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei der **Gesamtwertung** (HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,58], $p<0,001$) und den Skalen **Dyspnoe** (HR [95%-KI]: 0,50 [0,33; 0,77], $p=0,001$), **Müdigkeit** (HR [95%-KI]: 0,38 [0,25; 0,60], $p<0,001$) und **Verminderter Appetit** (HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51], $p<0,001$) vor.

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 und des NSCLC-SAQ war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile bei der patientenberichteten Symptomatik stellen eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT dar. Die beobachtete Verzögerung des Fortschreitens von stark belastenden Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Müdigkeit bedeutet eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter der Therapie mit Selpercatinib und ist ein wesentlicher Therapieerfolg. Der Nachteil bei lediglich einem Einzelsymptom (Diarrhö) stellt diese Verbesserung nicht infrage. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patientenberichteter Gesundheitszustand

Die EQ-5D VAS ist in der Onkologie ein weit verbreitetes sowie zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D VAS** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt wird daher **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Fazit für die Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend zeigt sich für die Nutzendimension Morbidität aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten progressionsfreies Überleben, Symptomatik und Gesundheitszustand eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Somit wird für die Nutzendimension **Morbidität** ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 basierte die Ableitung des Zusatznutzens auf Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** (EORTC QLQ-C30) zeigte sich statistisch ein signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib für die Skala **Rollenfunktion** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,99], $p=0,043$).

Für alle weiteren ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Fazit für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der Therapie mit Selpercatinib konnte eine Verschlechterung der Lebensqualität in der Skala Rollenfunktion im Vergleich zur ZVT signifikant verzögert werden. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft. Basierend auf den Daten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergibt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann weitreichende Folgen nach sich ziehen, darunter eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer Verkürzung der Lebenserwartung. Hieraus ergibt sich oft eine reduzierte Therapieadhärenz bis hin zum Behandlungsabbruch, was mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einhergeht. Die Häufigkeit und das Ausmaß unerwünschter Ereignisse sind daher für Patienten unmittelbar relevant.

Im Vergleich von Selpercatinib gegenüber der ZVT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf der Ebene der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten für Selpercatinib.

In der Zeit bis zum ersten SUE nach SOC und PT zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib in der SOC Untersuchungen. Die mediane Dauer der unerwünschten Ereignisse war in beiden Armen mit 0,1 Monaten kurz und es konnten alle Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%).

In der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT zeigte sich in der SOC Untersuchungen ein Nachteil für die Behandlung mit Selpercatinib. Innerhalb der SOC konnte ein Vorteil in dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt verzeichnet werden. In den PT Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht und Elektrokardiogramm QT verlängert zeigte sich ein Nachteil für die Behandlung mit Selpercatinib.

Für die Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich in dem PT Neutrophilenzahl erhöht ein Vorteil. Insgesamt war die mittlere Dauer der unerwünschten Ereignisse in beiden Armen mit 0,31 Monaten respektive 0,20 Monate kurz und es konnten alle Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%).

Bei genauerer Betrachtung des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht zeigten sich sowohl bei jeglichen als auch bei schweren Ereignissen etwas höhere Raten im Selpercatinib-Arm. Diese Ereignisse erwiesen sich jedoch als gut kontrollierbar und vorübergehend. So konnten im Selpercatinib-Arm 241 von 246 (98,0%) und im Kontrollarm 66 von 70 (94,3%) der Ereignisse resolved werden. Die mediane Dauer der Ereignisse betrug im Selpercatinib-Arm 0,62 Monate und im Kontrollarm 0,76 Monate. Bemerkenswert ist, dass alle schweren Ereignisse (18; 100%) im Selpercatinib-Arm vollständig reversibel waren, mit einer vergleichsweise kurzen medianen Dauer von nur 0,34 Monaten.

Ein ähnliches Muster zeigte sich auch für das PT Alanin-Aminotransferase erhöht. Die meisten Ereignisse traten in nicht schweren Schweregraden auf und konnten resolved werden. Im Selpercatinib-Arm wurden 232 von 234 (99,1%) der Ereignisse resolved, im Kontrollarm 73 von 75 (97,3%). Die mediane Dauer betrug 0,53 Monate im Selpercatinib-Arm und 0,72 Monate im Kontrollarm. Auch bei den schweren Ereignissen zeigte sich eine vollständige Rückbildung (30; 100%) mit kurzer medianer Dauer von 0,28 Monaten, was insgesamt auf eine gute Kontrollierbarkeit und Reversibilität dieser Laborveränderungen hinweist.

Bei näherer Betrachtung des PT Elektrokardiogramm QT verlängert zeigte sich eine insgesamt gute Kontrollierbarkeit der Ereignisse. Ereignisse jeglichen Schweregrads konnten im Selpercatinib in 38 von 39 Fällen (97,4%) resolved werden. Bei den schweren Ereignissen konnten 92,9% (13/14) resolved werden und wiesen eine mediane Dauer von 0,74 Monaten auf. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass QT-Verlängerungen unter Behandlung mit Selpercatinib überwiegend vorübergehend waren und sich gut kontrollieren ließen.

In der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich ein Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Selpercatinib. Dieser Effekt ist hauptsächlich durch die Unterschiede in dem PT Hypertonie getrieben. Die Hypertonie ist eine bekannte potenzielle Nebenwirkung der Behandlung mit Selpercatinib und kann demnach gut antizipiert und behandelt werden. Das zeigt sich auch bei näherer Betrachtung des PT Hypertonie. Hier traten die meisten Ereignisse in mildem oder moderatem Schweregrad auf. Die Ereignisse waren insgesamt gut beherrschbar und weitgehend reversibel. Im Selpercatinib-Arm konnten 81 von 116 Ereignissen (69,8%) und im Kontrollarm 15 von 16 (93,8%) resolved werden. Die mediane Dauer betrug 1,33 Monate im Selpercatinib-Arm und 0,77 Monate im Kontrollarm. Auch bei den schweren Ereignissen zeigten sich überwiegend günstige Verläufe: 31 von 35 (88,6%) konnten resolved werden, mit einer medianen Dauer von 0,16 Monaten im Selpercatinib-Arm gegenüber 0,69 Monaten im Kontrollarm (3/3; 100%). Insgesamt traten die meisten Hypertonie-Ereignisse in mildem Schweregrad auf, und nahezu alle Ereignisse – sowohl jeglichen als auch schweren Schweregrads – konnten resolved werden. Dies weist auf eine gute Kontrollierbarkeit und Reversibilität dieser Ereignisse unter Behandlung mit Selpercatinib hin.

In der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT zeigten sich in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ausschließlich Vorteile im Selpercatinib-Arm, sowohl auf SOC-Ebene als auch in den zugrunde liegenden PT Anämie und Neutropenie. Diese Vorteile waren sowohl bei Ereignissen jeglichen Schweregrads als auch bei schweren Ereignissen zu beobachten. Bei Ereignissen jeglichen Schweregrads konnten

sämtliche Neutropenie-Ereignisse in beiden Behandlungsarmen resolved werden (100%). Anämie-Ereignisse waren im Selpercatinib-Arm zu 81,0% und im Kontrollarm zu 93,3% resolved. Auf SOC-Ebene wurden 94,4% der Ereignisse im Selpercatinib-Arm und 96,2% im Kontrollarm resolved.

Insgesamt zeigten sich ausgeglichene Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen, mit teils Vorteilen und teils Nachteilen für den Selpercatinib-Arm. Der Großteil der Ereignisse trat überwiegend mit nicht schwerem Schweregrad auf. Die aufgetretenen Ereignisse waren insgesamt gut beherrschbar und in der Mehrzahl reversibel.

FACT-GP5

Mit dem FACT-GP5 berichten die Patienten, wie sehr sie sich durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse beeinträchtigt fühlen. Der FACT-GP5 vereinfacht den direkten Vergleich von Behandlungsarmen.

Für die **erstmalige Verschlechterung** des **FACT-GP5** (≥ 1 Punkt) lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib gegenüber der ZVT vor (HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,56], $p < 0,001$).

PRO-CTCAE

Die Bewertung symptomatischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Krebstherapie aus der Patientenperspektive ist besonders wichtig, weil dadurch eine umfassendere Beurteilung therapieassoziierter Nebenwirkungen möglich ist und die Aussagekraft hinsichtlich der Verträglichkeit der Therapie verbessert wird. Der G-BA begrüßt im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 die Erhebung des PRO-CTCAE, da dieser relevante Informationen für die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse liefern kann [3].

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib bei den Items **Schüttelfrost – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,72], $p = 0,007$), **Verstopfung – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 0,97], $p = 0,035$), **Appetitmangel – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,44], $p < 0,001$), **Appetitmangel – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,37 [0,24; 0,56], $p < 0,001$), **Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,76], $p = 0,003$), **Kopfschmerzen – Beeinträchtigung** (HR [95%-KI]: 0,43 [0,20; 0,94], $p = 0,026$), **Übelkeit – Häufigkeit** (HR [95%-KI]: 0,18 [0,11; 0,29], $p < 0,001$), **Übelkeit – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53], $p < 0,001$), **Erbrechen – Häufigkeit** (HR [95%-KI]: 0,27 [0,16; 0,45], $p < 0,001$), **Tränende Augen – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 0,40 [0,26; 0,61], $p < 0,001$) und lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Selpercatinib in dem Item **Mundtrockenheit – Ausprägung** (HR [95%-KI]: 1,53 [1,03; 2,28], $p = 0,035$).

Fazit für die Nutzendimension Sicherheit

Selpercatinib wurde von den Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-431 insgesamt gut vertragen. Bei den unter der Behandlung mit Selpercatinib auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich um leicht zu identifizierende unerwünschte Ereignisse, die in der Regel niedriggradig sowie gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können.

Das Sicherheitsprofil war einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie hinsichtlich der erstmaligen Verschlechterung des FACT-GP5 statistisch signifikant überlegen. Hinsichtlich des Risikos für das Auftreten unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf der Ebene der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Selpercatinib.

Die statistisch signifikanten Vorteile von Selpercatinib auch für besonders belastende Nebenwirkungen wie beispielsweise Dyspnoe, Appetit vermindert, Übelkeit und Erbrechen, spiegeln die patientenerhobenen Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität sowie zur Sicherheit wider.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft. Auf Basis des statistisch signifikanten Vorteils hinsichtlich des FACT-GP5 und des PRO-CTCAE ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Das Lungenkarzinom stellt weltweit die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle dar. Sein häufigster histologischer Subtyp ist das NSCLC. Die Prognose von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ist ungünstig.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab in der Erstlinie wurden in der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase 3 Studie LIBRETTO-431 untersucht. Für die vorliegende Bewertung wurde die mITT-Pembrolizumab-Population herangezogen. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, bei denen gemäß Prüfarzt für den Fall der Zuordnung in den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab vorgesehen war und die einen ECOG PS 0-1 sowie ein Gewicht ≥ 50 kg aufweisen (Näheres siehe unter Analysepopulationen)

Somit wurde die betrachtete Population zulassungskonform und entsprechend der vom G-BA vergebenen ZVT „Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ behandelt.

Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm.

Das mediane progressionsfreie Überleben war im Selpercatinib-Arm gegenüber dem Vergleichsarm fast doppelt so lange. Für den Endpunkt ZNS-Metastasen zeigen sich für Selpercatinib Vorteile sowohl bei den Patienten ohne ZNS-Metastase als auch in der Gesamtpopulation. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung, da bei Patienten mit NSCLC die Häufigkeit von ZNS-Metastasen bei Vorliegen einer RET-Fusion besonders hoch ist [74]. Bei der patientenberichteten Symptomatik, gemessen am EORTC QLQ-C30 und am NSCLC-SAQ, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Selpercatinib bei stark belastenden Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Müdigkeit, denen lediglich bei dem gut behandelbaren Einzelsymptom Diarrhö ein Nachteil entgegensteht.

Unter der Therapie mit Selpercatinib konnte eine Verschlechterung der Lebensqualität in der Skala Rollenfunktion im Vergleich zur ZVT signifikant verzögert werden.

Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten in der Studie LIBRETTO-431 gut vertragen. Hinsichtlich des FACT-GP5, einem PRO-Messinstrument für die Gesamtbelastung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse einer Krebstherapie, war Selpercatinib der ZVT statistisch signifikant überlegen.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zeigt sich für Selpercatinib aufgrund der Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den ZNS-Metastasen, bei der patientenberichteten Symptomatik, bei der Lebensqualität und bei der Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Dies wird auch durch die Empfehlungen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien unterstützt [5, 54, 75].

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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, Erstlinientherapie	Beträchtlicher Zusatznutzen
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). Vom 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2024-B-156) vom 09.12.2024. 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2025-B-149-z (2024-B-256) vom 17.09.2025. 2025.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 25.07.2025]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 15. Mai 2025, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1, in Kraft getreten am 22. Oktober 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3957/VerfO_2025-05-15_iK_2025-10-22.pdf. [Zugriff am: 03.11.2025]
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 30.07.2025]

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal; Arbeitspapier [online]. 2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 04.11.2025]
9. Eli Lilly and Company. LIBRETTO-431 Clinical Study Protocol: 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. 2025.
10. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan for Clinical Study J2G-MC-JZJC, 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. 2022.
11. Eli Lilly and Company. LIBRETTO-431 Clinical Study Report: 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. 2023.
12. Eli Lilly and Company. Patient-Reported Outcome Statistical Analysis Plan for Clinical Study J2G-MC-JZJC, 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. 2023.
13. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/aminutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 03.04.2025]
14. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*. 2012;77(1):224-31.
15. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*. 2015;16(6):657-70.
16. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of disease progression with health-related quality of life among adults with breast, lung, pancreatic, and colorectal cancer. *JAMA Network Open*. 2020;3(3):e200643.
17. Shameer K, Zhang Y, Jackson D, Rhodes K, Neelufer IKA, Nampally S, et al. Correlation Between Early Endpoints and Overall Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Trial-Level Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:672916.
18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6). 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 09.04.2025]
19. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 03.04.2025]

20. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 03.04.2025]
21. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-25.
22. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511-21.
23. Cordes MC, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K, et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14:731.
24. Reinmuth N, Gröschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M. [Updated Recommendation for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie*. 2018;72(2):138-54. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom.
25. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(4):401-9.
26. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica (AWMFRegisternummer: 030/060). 2015.
27. Andratschke N, Kraft J, Nieder C, Tay R, Califano R, Soffiatti R, et al. Optimal management of brain metastases in oncogenic-driven non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2019;129:63-71.
28. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*. 2014;17(7):A650.
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
30. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, A. B. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.
31. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
32. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
33. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) vom 15. Februar 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10239/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.04.2025]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt) vom 19. Oktober 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9887/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-931_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.04.2025]
36. McCarrier KP, Atkinson TM, DeBusk KP, Liepa AM, Scanlon M, Coons SJ. Qualitative Development and Content Validity of the Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), A Patient-reported Outcome Instrument. Clin Ther. 2016;38(4):794-810.
37. Patel NB, Chen, W.-H. DDT COA Qualification Review. DDT COA Qualification Number 00009. NSCLC-SAQ. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/131690/download?attachment>. [Zugriff am: 17.09.2025]
38. Bushnell DM, Atkinson TM, McCarrier KP, Liepa AM, DeBusk KP, Coons SJ. Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire: Psychometric Performance and Regulatory Qualification of a Novel Patient-Reported Symptom Measure. Current Therapeutic Research. 2021;95:100642.
39. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
40. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Qual Life Res. 1993;2(3):169-80.
41. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
42. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5(1):1-8.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab) vom 2. Februar 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9241/2023-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-845_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.04.2025]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecán

- (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien) vom 2. Februar 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9240/2023-02-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Deruxtecan_D-837_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.04.2025]
45. Arizmendi C, Zhu Y, Khan M, Gable J, Reeve BB, King-Kallimanis B, et al. The FACT-GP5 as a global tolerability measure: responsiveness and robustness to missing assessments. *Qual Life Res.* 2024;33(10):2869-80.
 46. Griffiths P, Peipert JD, Leith A, Rider A, Morgan L, Cella D, et al. Validity of a single-item indicator of treatment side effect bother in a diverse sample of cancer patients. *Support Care Cancer.* 2022;30(4):3613-23.
 47. Food and Drug Administration (FDA). Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials, Guidance for Industry. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/149994/download>. [Zugriff am: 03.04.2025]
 48. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, O'Connor M, Cella D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer.* 2018;124(5):991-7.
 49. Wagner LI, Zhao F, Goss PE, Chapman JW, Shepherd LE, Whelan TJ, et al. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(3):537-48.
 50. Peipert JD, Shaunfield S, Kaiser K, Moreno PI, Fox RS, Kircher S, et al. How do patients interpret and respond to a single-item global indicator of cancer treatment tolerability? *Support Care Cancer.* 2022;31(1):37.
 51. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9).
 52. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016;24(8):3669-76.
 53. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1051-9.
 54. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@pdf-latest?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf>. [Zugriff am: 17.09.2025]
 55. Onko Internetportal. Mundtrockenheit als Nebenwirkung einer Krebstherapie. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onko-portal.de/basis-informationen-krebs/nebenwirkungen-der-therapie/beschwerden-bei-krebstherapien-und-gegenmassnahmen/mun.html#:~:text=Oft%20werden%20durch%20extreme%20Mundtrockenheit,Bestrahlungszeit%20noch%201%20C3%A4ngere%20Zeit%20an>. [Zugriff am: 17.09.2025]

56. Milzer M, Schmidt ME, Steindorf K. Krebsassoziierte Fatigue: Perspektiven zur Verbesserung der Versorgung. 2023. Forum 2023. 38(3):[201-5 pp.]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s12312-023-01188-7>. [Zugriff am: 17.09.2025]
57. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Qual Life Res. 2014;23(1):257-69.
58. Lee A, Ou S. LIBRETTO-431: confirming the Superiority of Selpercatinib to Chemotherapy and the Lack of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced RET Fusion-Positive (RET+) NSCLC, Another Unique Never-Smoker Predominant Molecular Subtype of NSCLC. Lung Cancer (Auckland, NZ) 2024(15:75-80):75-80.
59. Perol M, Solomon BJ, Goto K, Park K, Nadal E, Bria E, et al. CNS Protective Effect of Selpercatinib in First-Line RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2024;21(42):2500-5.
60. Solomon BJ, Zhou CC, Drilon A, Park K, Wolf J, Elamin Y, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. Future Oncology. 2021;7(17):763-73.
61. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Perol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. New England Journal of Medicine. 2023;20(389):1839-50.
62. Goto K, Loong HH, Zhou C, Nishino K, Lee DH, Lee SH, et al. First-line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in Patients From East Asia With RET Fusion-Positive NSCLC: A LIBRETTO-431 Subgroup Analysis. JTO Clin Res Rep. 2025;6(10):100868.
63. Zhou C, Novello S, Garrido P, Dooks C, Alatorre-Alexander J, Reinmuth N, et al. Patient-Reported Outcomes From LIBRETTO-431: First-Line Selpercatinib Versus Chemotherapy With Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2025;6(7):100814.
64. ClinicalTrials.gov. NCT04194944 - Titel: 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. 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04194944>. [Zugriff am: 03.11.2025]
65. EU-CTR. 2019-001979-36 - Titel: 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. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36>. [Zugriff am: 03.11..2025]
66. CTIS. 2023-506783-14-00 - Titel: A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab (LIBRETTO-431). 2025. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506783-14-00?lang=en>. [Zugriff am: 03.11.2025]
67. Fresenius Kabi AG. Fachinformation Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Dezember 2024.
68. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020 - 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter:

- https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node. [Zugriff am: 04.07.2025]
69. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib beim RET-fusionspositiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), veröffentlicht am 15. Juni 2021. Vorgangsnummer 2021-03-15-D-664, IQWiG Bericht Nr. 1130. 2021. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/selpercatinib/selpercatinib-nsclc-dgho-dgp-aio-stellungnahme-20210706.pdf>. [Zugriff am: 26.09.2025]
 70. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebersold F, et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):122-7.
 71. iOMEDICO und AIO-Studien-GmbH. Appendix - Update based on database cut 30.06.2021 to - Special analysis: RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry (Database cut 30.06.2020) - Database cut: 30.06.2021 - For Lilly Deutschland GmbH - AIO AIO-StudiengGmbH iOMEDICO. 2021.
 72. iOMEDICO und AIO-Studien-GmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients CRISP - Interim analysis 2021. 2021.
 73. Perol M, Goto K, Solomon BJ, Park K, Nadal E, Bria E, et al. Intracranial outcomes of 1L selpercatinib in advanced RET fusion-positive NSCLC: LIBRETTO-431 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):8547.
 74. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
 75. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339-57.

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**Embase**

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.10.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 October 10	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp selpercatinib/	1315
2	selpercatinib.mp.	1393
3	(LOXO-292 or LOXO292 or LOXO 292).mp.	208
4	LY3527723.mp.	4
5	(Retevmo or Retsevmo).mp.	53
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1411
7	exp lung cancer/	585941
8	(lung or pulmon*).mp.	2803573
9	(neoplas* or cancer or carcinoma or tumor or adenocarcinoma or malignan*).mp.	7914141
10	8 and 9	1019696
11	NSCLC.mp.	138899
12	7 or 10 or 11	1027064
13	6 and 12	845
14	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2838455
15	13 and 14	72

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 13, 2025 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.10.2025	
Zeitsegment	1946 to October 13, 2025;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selpercatinib.mp.	442
2	(LOXO-292 or LOXO292 or LOXO 292).mp.	53
3	LY3527723.mp.	1
4	(Retevmo or Retsevmo).mp.	17
5	1 or 2 or 3 or 4	457
6	exp Lung Neoplasms/	300959
7	(lung or pulmon*).mp.	1572107
8	(neoplas* or cancer or carcinoma or tumor or adenocarcinoma or malignan*).mp.	5333584
9	7 and 8	535140
10	NSCLC.mp.	73720
11	6 or 9 or 10	546121
12	5 and 11	270
13	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	1284524
14	12 and 13	10

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2025 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.10.2025	
Zeitsegment	September 2025;	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selpercatinib.mp.	66
2	(LOXO-292 or LOXO292 or LOXO 292).mp.	8
3	LY3527723.mp.	11
4	(Retevmo or Retsevmo).mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	66
6	exp Lung Neoplasms/	12496
7	(lung or pulmon*).mp.	131051
8	(neoplas* or cancer or carcinoma or tumor or adenocarcinoma or malignan*).mp.	292988
9	7 and 8	40423
10	NSCLC.mp.	13158
11	6 or 9 or 10	41038
12	5 and 11	40

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

Nicht zutreffend

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**ClinicalTrials.gov (CT.gov)**

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	14.10.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Lung cancer OR NSCLC
	Intervention/treatment:	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
	Other terms	
Treffer	13	

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	14.10.2025
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC) AND (Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo)
Treffer	6

Clinical Trials Information System (CTIS)

Suche 1:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	14.10.2025
Suchstrategie	Lung [Contain all of these terms] Selpercatinib, Retevmo, Retsevmo [Contain any of these terms]
Treffer	3

Suche 2:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	14.10.2025
Suchstrategie	NSCLC [Contain all of these terms] Selpercatinib, Retevmo, Retsevmo [Contain any of these terms]
Treffer	2

Trefferzahl in CTIS nach Entfernung von Duplikaten: 4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	13	12 (Nr. 1 – 12)	1
EU-CTR	6	5 (Nr. 13 – 17)	1
CTIS	4	3 (Nr. 18 – 20)	1
Summe	23	20	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT03155620	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03155620	A5 anderer Studientyp
2.	NCT03157128	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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03157128	A5 anderer Studientyp
3.	NCT03899792	A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO 292 in Pediatric Patients With Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03899792	A5 anderer Studientyp
4.	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03906331	A5 anderer Studientyp
5.	NCT03944772	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03944772	A5 anderer Studientyp
6.	NCT04268550	A Phase II Study of LOXO-292 in Patients With RET Fusion-Positive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (LUNG-MAP Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04268550	A5 anderer Studientyp
7.	NCT04280081	A Phase 2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including Rearranged in Transfection (RET) Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04280081	A5 anderer Studientyp
8.	NCT04320888	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of LOXO-292 in Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04320888	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04591431	A1 andere Population
10.	NCT04819100	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib Following Definitive Locoregional Treatment in Participants With Stage IB-III A RET Fusion-Positive NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04819100	A1 andere Population
11.	NCT05364645	A Randomized Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed w/ or w/o Selpercatinib in Participants With Non-Squamous RET Fusion-Positive Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Progression of Disease on Prior RET Directed Therapy (Lung-MAP Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05364645	A2 andere Intervention
12.	NCT06532149	ERectile Dysfunctions, gOnadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer (EROS). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06532149	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
13.	2017-000800-59	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000800-59	A5 anderer Studientyp
14.	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	A5 anderer Studientyp
15.	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-III A RET fusion-Positive NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005191-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16.	2016-004390-41	A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004390-41	A2 andere Intervention
17.	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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002319-25	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
18.	2023-507678-42-00	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). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507678-42-00	A5 anderer Studientyp
19.	2023-507702-13-00	A Phase 1/2 study on the effects of LOXO-292 (study drug) in patients with advanced solid tumors. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507702-13-00	A5 anderer Studientyp
20.	2023-506784-33-00	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib in RET fusion-Positive NSCLC CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 14.10.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506784-33-00	A1 andere Population

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

Nicht zutreffend

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 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-431

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich des PFS von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die mit Selpercatinib vs. platinbasierte Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab behandelt wurden.</p> <p>Statistische Hypothese für den primären Endpunkt:</p> <p>Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion mit Selpercatinib in der Erstlinientherapie führt zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg des PFS gegenüber der Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie LIBRETTO-431 ist eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie zum Vergleich von Selpercatinib mit platinbasierter Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion.</p> <p>Die Patienten werden in einem Verhältnis von 2:1 auf Selpercatinib oder auf den Vergleichsarm (platinbasierte Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab) randomisiert.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) • Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt) • Wahl der Behandlung durch die Prüfarzte, falls Randomisierung in Arm B erfolgt (mit oder ohne Pembrolizumab und Cisplatin vs. Carboplatin – die Wahl/das Behandlungsvorhaben muss vor der Randomisierung angegeben werden).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll Amendment a (07.11.2019)</p> <p><i>Zielkriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein sekundäres Ziel wurde hinzugefügt, um die Leistungsfähigkeit von RET-Tests in lokalen Laboren im Vergleich zu einem einzigen zentralen Test zu bewerten. <p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzt wurde die Anforderung für ausreichendes Gewebematerial zur zentralen Bestätigung und die FISH-Methode wurde als mögliche Testmethode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entfernt; außerdem wurden Einschlusskriterien in Bezug auf das Stillen hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abschnitt zur Empfängnisverhütung wurde geändert, um anzugeben, dass die Teilnehmenden eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden müssen, und an die Formulierungen der Pemetrexed-Produktinformation angepasst. • Der Abschnitt zur Einverständniserklärung wurde hinsichtlich der Formulierungen zur Fähigkeit der Teilnehmenden, die Auswirkungen einer Studienteilnahme zu verstehen, überarbeitet. • Es wurde klargestellt, dass alle RET-Tests von einer entsprechenden Akkreditierungsstelle genehmigt sein müssen. <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ausschlusskriterien für HIV und Hepatitis B wurden präzisiert. • Der Zeitpunkt vorheriger neoadjuvanter/adjuvanter Therapien wurde präzisiert. <p>Protokoll Amendment b (10.06.2020)</p> <p><i>1.1 Synopse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Einen Satz zur Randomisierungsrate hinzugefügt: Minimierung der Anzahl der Patienten, die in der Kontrollgruppe behandelt werden (basierend auf dem Feedback der Zulassungsbehörde und den LIBRETTO-001-Daten). - Anzahl der Teilnehmenden aktualisiert: Minimierung der Anzahl der Patienten, die in der Kontrollgruppe behandelt werden (basierend auf dem Feedback der Zulassungsbehörde und den LIBRETTO-001-Daten). <p><i>1.2 Schema:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stichprobengröße, Randomisierung und primäres Studienziel aktualisiert; Fußnote a angepasst und Fußnote c hinzugefügt – basierend auf dem Feedback der Zulassungsbehörde und den Erwartungen der Kostenträger. <p><i>Abschnitt 4.1 Gesamtstudiendesign</i></p> <p>Stichprobengröße, Stratifizierungsfaktor im Zusammenhang mit der Platintherapie, Randomisierung, primärer Endpunkt sowie die Anzahl der Patienten, die ohne Pembrolizumab einer Behandlung zugewiesen werden, aktualisiert – um länderspezifische Anforderungen der Zulassungsbehörden und Kostenträger zu erfüllen und basierend auf zusätzlichen LIBRETTO-001-Daten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Einschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Formulierung zur histologischen Diagnose in Einschlusskriterium 1 präzisiert - Anforderungen an Gewebeproben in Einschlusskriterium 2 entfernt - Zeitvorgabe für Laborwerte zur Organfunktion in Einschlusskriterium 6 festgelegt - Formulierung zur männlichen Kontrazeption in Einschlusskriterium 8 angepasst - Gesetzlich bevollmächtigte Vertreter aus den Anforderungen zur Einholung der Einwilligungserklärung entfernt <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Formulierung zu Pleuraerguss in Ausschlusskriterium 15 angepasst - Status zu Hepatitis B und C in Ausschlusskriterium 17 aktualisiert - In-situ-Karzinome als Ausnahmen in Ausschlusskriterium 20 hinzugefügt - Kriterien zu Vorbehandlungen in Ausschlusskriterium 21 aktualisiert - Ausschlusskriterien 23 und 24 aufgrund einer Änderung im Studienaufbau entfernt - Definition der Steroidbehandlung in Ausschlusskriterium 25 präzisiert - Vorherige Behandlungen klargestellt <p><i>Abschnitt 9.2:</i> Formulierung zu Stichprobengröße, Randomisierung, Begrenzung der vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie und den ko-primären Endpunkten aktualisiert: Minimierung der Anzahl der Patienten, die in der Kontrollgruppe behandelt werden (basierend auf dem Feedback der Zulassungsbehörde und den LIBRETTO-001-Daten).</p> <p>Protokoll Amendment c (26.06.2020)</p> <p><i>1.1 Synopse:</i> Die Begründung zur Immuntherapie wurde aktualisiert.</p> <p><i>Abschnitt 1.3:</i> Das Timing und die Beschreibung der PRO wurden angepasst.</p> <p>Protokoll Amendment d (18.11.2020)</p> <p><i>1.1 Synopse:</i> Aktualisierung der neu hinzugefügten Endpunkte, um sie an die aktualisierten Endpunkte in Abschnitt 3 anzupassen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Ausschlusskriterien (Nummer 25) und 6.5.1 Verbotene Begleitmedikation:</i></p> <p>Hinzufügung: „Die Verwendung von topischen, ophthalmischen, inhalativen und intranasalen Kortikosteroiden ist erlaubt.“</p> <p><i>6.5.1 Verbotene Begleitmedikation:</i></p> <p>Ergänzt um den Hinweis, dass Änderungen im Steroidgebrauch bzw. in der Steroiddosis im eCRF dokumentiert werden müssen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Teilnehmer dürfen nur dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <p>Teilnehmertyp und Krankheitsmerkmale</p> <p>1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IIIB–IIIC oder Stadium IV, das nicht für eine radikale Operation oder Strahlentherapie geeignet ist. Die Histologie des Tumors muss überwiegend nicht-plattenepithelial sein. Eine plattenepitheliale und/oder gemischte kleinzellige/nicht-kleinzellige Histologie ist nicht zulässig.</p> <p>2. Es muss eine RET-Genfusion mittels PCR oder NGS im Tumor nachgewiesen worden sein. Ergebnisse aus dem Blut mittels NGS sind ebenfalls akzeptabel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Nachweis der RET-Genfusion sollte aus einem Labor stammen, das über eine CLIA-, ISO/IEC-, CAP- oder vergleichbare Zertifizierung verfügt, welche eindeutig das Vorliegen einer RET-Veränderung bestätigt. Blutanalysen müssen auf einer Plattform durchgeführt werden, die diesen Standards entspricht und zusätzlich Lilly-zugelassen ist. • In allen Fällen muss das Vorliegen der RET-Fusion vor Studieneinschluss durch Lilly oder eine benannte Person nach Durchsicht des Pathologiebefunds bestätigt werden. <p>3. Es muss eine messbare Erkrankung gemäß RECIST Version 1.1 vorliegen, beurteilt durch den Prüfenden. Zielläsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Bereich befinden, gelten als messbar, wenn in diesen Läsionen eine Progression festgestellt wurde und die Lokalisation dieser Läsionen klar dokumentiert ist.</p> <p>4. Es muss ein ECOG PS von 0 bis 2 vorliegen.</p> <p>5. Die erwartete Lebenserwartung muss mindestens 3 Monate betragen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		<p>6. Es muss eine ausreichende Organfunktion vorliegen, wie nachfolgend definiert. Diese Werte müssen beim Ausgangsbesuch vor der Randomisierung erfüllt sein.</p> <table border="1" data-bbox="683 387 1385 1585"> <thead> <tr> <th data-bbox="683 387 1034 421">System</th> <th data-bbox="1034 387 1385 421">Laborwert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="683 421 1385 454" style="text-align: center;">Hämatologisch</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 454 1034 488">ANC</td> <td data-bbox="1034 454 1385 488">≥1,5×10⁹/L</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 488 1034 521">Thrombozyten</td> <td data-bbox="1034 488 1385 521">≥100×10⁹/L</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 521 1034 555">Hämoglobin</td> <td data-bbox="1034 521 1385 555">≥9 g/dL</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="683 555 1385 589" style="text-align: center;">Blutgerinnung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 589 1034 768">INR oder PT</td> <td data-bbox="1034 589 1385 768">≤1,5×ULN, sofern der Teilnehmer keine Antikoagulationstherapie erhält</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 768 1034 902">aPTT oder PTT</td> <td data-bbox="1034 768 1385 902">≤1,5×ULN, sofern der Teilnehmer keine Antikoagulationstherapie erhält</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="683 902 1385 936" style="text-align: center;">Leber</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 936 1034 1305" rowspan="2">Gesamtbilirubin</td> <td data-bbox="1034 936 1385 1171">≤1,5xULN Ausgenommen Teilnehmer mit dokumentierter Gilbert-Syndrom-Anamnese, bei denen der Gesamtbilirubinwert <3,0x ULN betragen muss</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1034 1171 1385 1305">Direktes Bilirubin ≤ULN für Patienten mit Gesamtbilirubinwerten >1,5x ULN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1305 1034 1417">ALT und AST</td> <td data-bbox="1034 1305 1385 1417"><2,5xULN <u>ODER</u> ≤5x ULN falls die Leber tumorös befallen ist</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="683 1417 1385 1451" style="text-align: center;">Niere</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1451 1034 1518">Gemessene Kreatinin-Clearance <u>ODER</u></td> <td data-bbox="1034 1451 1385 1585" rowspan="2">≥50 mL/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="683 1518 1034 1585">Berechnete Kreatinin-Clearance (Anhang 7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>7. Fähigkeit zur Einnahme von Kapseln muss gegeben sein.</p> <p>Empfängnisverhütung:</p> <p>8. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder Frauen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, während der Behandlung mit dem Prüfpräparat und für 6 Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode (z. B. Spirale oder Antibabypille) anzuwenden. Siehe Anhang 3. Zusätzlich müssen männliche Teilnehmer, die mit Selpercatinib behandelt werden, während der Behandlung ein Kondom verwenden. Männer, die in Arm B randomisiert werden, müssen</p>	System	Laborwert	Hämatologisch		ANC	≥1,5×10 ⁹ /L	Thrombozyten	≥100×10 ⁹ /L	Hämoglobin	≥9 g/dL	Blutgerinnung		INR oder PT	≤1,5×ULN, sofern der Teilnehmer keine Antikoagulationstherapie erhält	aPTT oder PTT	≤1,5×ULN, sofern der Teilnehmer keine Antikoagulationstherapie erhält	Leber		Gesamtbilirubin	≤1,5xULN Ausgenommen Teilnehmer mit dokumentierter Gilbert-Syndrom-Anamnese, bei denen der Gesamtbilirubinwert <3,0x ULN betragen muss	Direktes Bilirubin ≤ULN für Patienten mit Gesamtbilirubinwerten >1,5x ULN	ALT und AST	<2,5xULN <u>ODER</u> ≤5x ULN falls die Leber tumorös befallen ist	Niere		Gemessene Kreatinin-Clearance <u>ODER</u>	≥50 mL/min	Berechnete Kreatinin-Clearance (Anhang 7)
System	Laborwert																													
Hämatologisch																														
ANC	≥1,5×10 ⁹ /L																													
Thrombozyten	≥100×10 ⁹ /L																													
Hämoglobin	≥9 g/dL																													
Blutgerinnung																														
INR oder PT	≤1,5×ULN, sofern der Teilnehmer keine Antikoagulationstherapie erhält																													
aPTT oder PTT	≤1,5×ULN, sofern der Teilnehmer keine Antikoagulationstherapie erhält																													
Leber																														
Gesamtbilirubin	≤1,5xULN Ausgenommen Teilnehmer mit dokumentierter Gilbert-Syndrom-Anamnese, bei denen der Gesamtbilirubinwert <3,0x ULN betragen muss																													
	Direktes Bilirubin ≤ULN für Patienten mit Gesamtbilirubinwerten >1,5x ULN																													
ALT und AST	<2,5xULN <u>ODER</u> ≤5x ULN falls die Leber tumorös befallen ist																													
Niere																														
Gemessene Kreatinin-Clearance <u>ODER</u>	≥50 mL/min																													
Berechnete Kreatinin-Clearance (Anhang 7)																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ebenfalls während der Behandlung und für 91 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed ein Kondom verwenden.</p> <p><i>Hinweis: Sofern nicht durch lokale Vorschriften ausgeschlossen, müssen Frauen im gebärfähigen Alter, die enthaltsam leben (d. h. vollständige Enthaltensamkeit als bevorzugter und üblicher Lebensstil) oder sich in einer gleichgeschlechtlichen Beziehung befinden (als bevorzugter und üblicher Lebensstil), zustimmen, entweder weiterhin enthaltsam zu bleiben oder keine sexuellen Beziehungen zu Männern einzugehen. Periodische Enthaltensamkeit (z. B. Kalendermethode, Ovulationsmethode, symptothermale Methode, postovulatorische Methode), kurzzeitige Enthaltensamkeit nur während der Studienlaufzeit sowie Coitus interruptus gelten nicht als zulässige Verhütungsmethoden.</i></p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin, entsprechend den lokalen Vorschriften) innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Behandlung mit dem Prüfpräparat vorweisen. • Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. <p>Einwilligungsfähigkeit</p> <p>10. Die Teilnehmerin/der Teilnehmer muss in der Lage sein, die Art, Bedeutung und Tragweite der Studienteilnahme zu verstehen und eine schriftliche Einwilligung gemäß Anhang 1 abzugeben. Dies beinhaltet die Einhaltung aller Anforderungen und Einschränkungen, wie im Einwilligungsförmular (ICF) und in diesem Protokoll beschrieben.</p> <p>Alter</p> <p>11. Die Teilnehmerin/der Teilnehmer muss gemäß den lokalen Vorschriften einwilligungsfähig sein und mindestens 18 Jahre alt sein.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Teilnehmer werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p>Medizinische Bedingungen</p> <p>12. Vorliegen zusätzlicher, bestätigter onkogener Treiber in NSCLC, falls bekannt: z. B. aktivierende Mutationen von EGFR, BRAF oder KRAS, MET-Exon-14-Mutationen oder hochgradige MET-Amplifikationen oder Fusionen von ALK, ROS oder NTRK 1/2/3.</p> <p>13. Vorliegen symptomatischer Metastasen des ZNS, karzinomatöser Meningitis oder unbehandelter Rückenmarkskompression. Jegliche vorherige definitive Behandlung oder Glukokortikoidtherapie zur Behandlung von ZNS-Metastasen muss mindestens 2 Wochen vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung abgeschlossen sein, und die Patienten müssen 2 Wochen vor der Randomisierung neurologisch stabil sein.</p> <p>14. Klinisch signifikante aktive Herz-Kreislauf-Erkrankung oder Myokardinfarkt in der Anamnese innerhalb von 6 Monaten vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung oder Verlängerung des QT-Intervalls, korrigiert für die Herzfrequenz nach QTcF >470 ms in mehr als einem EKG, das während der Basisuntersuchung durchgeführt wurde.</p> <p>Hinweis: Patienten mit implantierten Herzschrittmachern können in die Studie aufgenommen werden, ohne die QTc-Kriterien erfüllen zu müssen, da eine Messung nicht auswertbar ist.</p> <p>15. Unkontrollierter, krankheitsbedingter Perikarderguss oder Pleuraerguss.</p> <p>16. HIV-Infektion in der Anamnese (bekannte HIV-1/2-Antikörper positiv). Wenn Anamnese, Symptome und/oder Laborwerte darauf hindeuten, dass der Patient HIV-positiv sein könnte, sind entsprechende Untersuchungen durchzuführen, um zu klären, ob der Patient ausgeschlossen werden sollte.</p> <p>17. Bekannte aktive Hepatitis B oder C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit serologischen Hinweisen auf eine chronische HBV-Infektion, die keine bekannte zugrunde liegende Leberzirrhose haben (Screening nicht erforderlich) und eine HBV-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze aufweisen – mit oder ohne begleitende virussuppressive Therapie (in stabiler Dosierung) – dürfen teilnehmen. Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA und kontrollierter Erkrankung können mit Zustimmung des Sponsors in die Therapie aufgenommen werden. Bei nachweisbarer HBV-DNA ist eine begleitende virussuppressive Therapie erforderlich. • Patienten mit HCV-Infektion in der Anamnese, die eine virussuppressive Therapie abgeschlossen haben und deren Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze liegt, dürfen teilnehmen. • Wenn Anamnese, Symptome und/oder Laborwerte darauf hindeuten, dass der Patient eine aktive Hepatitis B oder C haben könnte, sind entsprechende Untersuchungen durchzuführen, um zu klären, ob der Patient ausgeschlossen werden sollte. <p>18. Aktive, unkontrollierte, systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion, die eine Behandlung erfordert, oder eine schwerwiegende, anhaltende Begleiterkrankung, die trotz optimaler Therapie nicht kontrolliert ist (z. B. Hypertonie, Diabetes, klinisch aktive Divertikulitis, intraabdomineller Abszess, gastrointestinale Obstruktion oder Peritonealkarzinose). Ein Screening auf chronische Erkrankungen ist nicht erforderlich.</p> <p>19. Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom oder andere Erkrankung, die wahrscheinlich die gastrointestinale Aufnahme des Prüfpräparats beeinträchtigt.</p> <p>20. Vorliegen einer anderen malignen Erkrankung, außer nicht-melanotischem Hautkrebs, Zervixkarzinom in situ oder anderen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in-situ-Karzinomen oder einer malignen Erkrankung, die ≥ 2 Jahre zuvor diagnostiziert wurde und derzeit nicht aktiv ist. Patienten, die eine adjuvante Hormontherapie gegen Brust- oder Prostatakrebs erhalten und keinen Krankheitsnachweis haben, sind teilnahmeberechtigt.</p> <p>Vorherige-/Begleitmedikation</p> <p>21. Hatte vor der Randomisierung eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere systemische Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie oder biologische Therapie) für metastasierte Erkrankung. Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, wenn die letzte Dosis der systemischen Behandlung mindestens 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde. • Größere Operation (mit Ausnahme der Anlage eines Gefäßzugangs) innerhalb von 3 Wochen vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung. • Strahlentherapie zur Palliation innerhalb von 1 Woche vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder jegliche Strahlentherapie innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, wenn mehr als 30 Gy auf die Lunge appliziert wurden. • Alle nicht abgeklungenen Toxizitäten aus vorangegangenen Therapien, die den CTCAE-Grad 1 überschreiten, müssen vor Beginn der Studienbehandlung abgeklungen sein – mit Ausnahme von Alopezie und Grad-2-neuropathischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit früherer Therapie. <p>22. Einnahme einer Begleitmedikation, die bekanntermaßen eine QTc-Verlängerung verursacht.</p> <p>23. Kriterium Nr. 23 wurde gestrichen.</p> <p>24. Kriterium Nr. 24 wurde gestrichen.</p> <p>25. Erfordernis einer chronischen Steroidtherapie. Intermittierende Anwendung von inhalativen Steroiden bei Asthma oder lokale Steroidinjektionen sind erlaubt. Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als chronische Behandlung und muss nicht ausgeschlossen werden. Die Verwendung von topischen, ophthalmischen, inhalativen und intranasalen Kortikosteroiden ist erlaubt. Eine immunsuppressive Therapie innerhalb von 1 Woche vor der ersten Dosis der Studienmedikation ist jedoch nicht gestattet.</p> <p>26. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Saisonale Grippeimpfstoffe, die kein Lebendvirus enthalten, sind erlaubt.</p> <p>27. Unfähigkeit, die Einnahme von NSAR 2 Tage vor (5 Tage bei lang wirkenden NSAR), am Tag der Gabe und 2 Tage nach der Gabe von Pemetrexed zu unterbrechen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorherige/Gleichzeitige Teilnahme an klinischen Studien</p> <p>28. Aktuell in einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat oder einer anderen Art von medizinischer Forschung eingeschlossen, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar angesehen wird.</p> <p>29. Teilnahme innerhalb der letzten 30 Tage (4 Monate bei Studien in Japan; 3 Monate bei Studien im Vereinigten Königreich) an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat. Wenn das vorherige Prüfpräparat eine lange Halbwertszeit hatte, müssen 5 Halbwertszeiten oder 30 Tage (4 Monate bei Studien in Japan; 3 Monate bei Studien im Vereinigten Königreich – je nachdem, was länger ist) vergangen sein. Ausnahmen werden vom Lilly- CRP/CRS von Fall zu Fall geprüft.</p> <p>Andere Ausschlusskriterien</p> <p>30. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe von Selpercatinib, platinhaltige Arzneimittel oder Pemetrexed.</p> <p>31. Unfähigkeit oder Weigerung, Folsäure, Dexamethason oder Vitamin-B12-Supplemente einzunehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien für Teilnehmer unter Pembrolizumab</p> <p>Die folgenden Ausschlusskriterien gelten nur für Teilnehmer in Arm B, die der Prüfarzt mit Pembrolizumab zu behandeln beabsichtigt:</p> <p>32. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder interstitiellen Pneumonitis, einschließlich klinisch signifikanter Strahlenpneumonitis.</p> <p>33. Aktive Autoimmunerkrankung oder eine Erkrankung bzw. Behandlung in den letzten 2 Jahren, die das Immunsystem beeinträchtigen könnte, oder ein Syndrom bzw. eine Erkrankung, die den Einsatz von Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Wirkstoffen erfordert. Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als systemische Behandlung und muss nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>34. Anwendung eskalierender oder chronischer supraphysiologischer Dosen von Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Wirkstoffen (z. B. mehr als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent). Die Anwendung topischer, ophthalmischer, inhalativer und intranasaler Kortikosteroide ist erlaubt.</p> <p>35. Frühere Behandlung mit Pembrolizumab oder bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe von Pembrolizumab.</p> <p>Einschlusskriterien für Crossover-Behandlung</p> <p>Patienten, die randomisiert Arm B zugeteilt wurden und die Behandlung aufgrund eines radiologischen Krankheitsprogresses beenden, der durch eine BICR bestätigt wurde, können für ein Crossover zu Selpercatinib infrage kommen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) Nachweis eines radiologischen Krankheitsprogresses gemäß RECIST Version 1.1, beurteilt durch BICR, und Absetzen der initialen Behandlung mit platinbasierter Therapie und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab.</p> <p>b) Bereitschaft und Fähigkeit, eine schriftliche Einwilligung für die Crossover-Behandlung zu geben.</p> <p>c) Ausreichende hämatologische, hepatische und renale Funktion gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien für die ursprüngliche Studienteilnahme.</p> <p>d) Alle Toxizitäten, die der platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab zugeschrieben werden, müssen auf \leqGrad 1 (CTCAE v5.0) oder auf den Ausgangswert abgeklungen sein – ausgenommen Alopezie, Grad 2 platintherapiebedingte Neuropathie oder kontrollierte Grad 2 Hypothyreose bzw. Hypertonie.</p> <p>e) Keine weitere systemische Krebstherapie seit der platinbasierten Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab.</p> <p>f) ECOG PS von 0 bis 2.</p> <p>Patienten können für ein Crossover in Betracht gezogen werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sie die oben genannten Kriterien erfüllen und • sie die Behandlung mit Selpercatinib innerhalb von 42 Tagen nach der BICR-bestätigten Progression beginnen können. <p>Ausnahmen können nach individueller Prüfung und Genehmigung durch den Sponsor gemacht werden.</p> <p>Patienten, die ein Crossover erhalten sollen, dürfen nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V801 am Ende ihrer initialen Behandlung abschließen, sondern müssen vor Beginn von Selpercatinib die Besuche V201 und V300 absolvieren. Besuch 201 dient der Erfassung von Sicherheitsdaten nach der Behandlung in Arm B für Patienten, die nicht innerhalb von 30 (\pm7 Tagen) nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu Selpercatinib wechseln. <p>Selpercatinib früher als 21 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beginnen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 103 Studienzentren in 23 Ländern in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Anwendung:</p> <p>Selpercatinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • orale Verabreichung • 160 mg zweimal täglich kontinuierlich in 21-tägigen Zyklen <p>Vergleichsgruppe:</p> <p>Carboplatin</p> <ul style="list-style-type: none"> • intravenöse Verabreichung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • AUC 5 (maximale Dosis 750mg) • Tag 1 Q3W für 4 Zyklen <p>Cisplatin</p> <ul style="list-style-type: none"> • intravenöse Verabreichung • 75 mg/m² • Tag 1 Q3W für 4 Zyklen <p>Pemetrexed</p> <ul style="list-style-type: none"> • intravenöse Verabreichung • 75 mg/m² • Tag 1 Q3W <p>Pembrolizumab (je nach Entscheidung des Prüfarztes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • intravenöse Verabreichung • 200 mg • Tag 1 Q3W für bis zu 35 Zyklen <p>Die Dosierung von Cisplatin und Pemetrexed wurde anhand der Körperoberfläche zu Beginn eines jeden Zyklus bestimmt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>PFS, erhoben durch BICR nach RECIST Version 1.1</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS, erhoben durch Prüfarzt • ORR/DOR/DCR, erhoben durch BICR • ORR/DOR/DCR, erhoben durch Prüfarzt • Intrakranielles ORR/DOR, erhoben durch BICR nach RECIST Version 1.1 • Intrakranielles ORR/DOR, erhoben durch BICR nach RANO-BM • Zeit bis zur ZNS-Progression erhoben durch BICR nach RECIST Version 1.1 • PFS2 • Zeit bis zur Verschlechterung in pulmonalen Symptomen: Husten, Brustschmerzen und Dyspnoe erhoben mittels NSCLC-SAQ • UE <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO-CTCAE • FACT-GP5 • EORTC QLQ-C30 • RET-Fusions Status • Biomarker • Klinische Endpunkte • PFS/ORR/DOR/DCR nach Crossover • Predose Plasma Konzentration

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokoll Amendment b (10.06.2020)</p> <p><i>Abschnitt 3:</i></p> <p>Primäres Studienziel aktualisiert; sekundäres Studienziel und Endpunkte aktualisiert; tertiäres/exploratives Ziel und dazugehörigen Endpunkt im Zusammenhang mit Pharmakokinetik hinzugefügt: zur Erfüllung länderspezifischer regulatorischer und Kostenübernahme-Anforderungen.</p> <p><i>9.4.3 Wirksamkeitsanalysen:</i></p> <p>Analysepopulation für die Wirksamkeit überarbeitet.</p> <p><i>9.4.3.1 Primäre Analyse:</i></p> <p>Details zur primären Analyse angepasst: zur Erfüllung länderspezifischer regulatorischer und Kostenübernahme-Anforderungen.</p> <p><i>9.4.3.2 Sekundäre Analysen:</i></p> <p>Details zu zahlreichen sekundären Analysen angepasst: zur Erfüllung länderspezifischer regulatorischer und Kostenübernahme-Anforderungen.</p> <p><i>9.4.4 Sicherheitsanalysen:</i></p> <p>Klarstellung der Population, an der Sicherheitsanalysen durchgeführt werden.</p> <p><i>9.5 Interim Analyse:</i></p> <p>Eine einzelne Zwischenanalyse zur Wirksamkeit hinzugefügt und entsprechende Details ergänzt; zuvor beschriebene Zwischenanalysen entfernt: zur Erfüllung länderspezifischer regulatorischer und Kostenübernahme-Anforderungen.</p> <p>Protokoll Amendment c (26.06.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.1 Die Endpunkte sowie die Beschreibung der PRO-Ziele wurden präzisiert, und die sekundären Endpunkte im Objectives-/Endpoints-Table wurden aktualisiert. • 8.9.1 Die gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbewertungen wurden aktualisiert. • 9.4.3.2 Die Strategie für die OS-Prüfung wurde präzisiert, und die angestrebte Zielzahl wurde ergänzt. • 9.4.3.3 Formulierungen zur Analysemethodik des PFS durch den Prüfer wurden hinzugefügt. Die Definition des OS in der ITT-Pembrolizumab-Population wurde ergänzt, und die Definition der Krankheitskontrolle wurde hinter die Dauer des Ansprechens verschoben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>9.4.6.5 PFS nach Crossover:</i></p> <p>Dieser Abschnitt wurde hinzugefügt, um Konsistenz mit Abschnitt 3 herzustellen, in dem das PFS nach Crossover als einer der explorativen Endpunkte aufgeführt ist.</p> <p>Protokoll Amendment d (18.11.2020)</p> <p><i>1.2 Schema und im gesamten Dokument:</i></p> <p>„Coprimary“ wurde in „primär“ geändert bzw. „coprimary“ entfernt, um die ursprüngliche Absicht des Protokolls widerzuspiegeln; nur einer der Endpunkte muss positiv sein, nicht beide.</p> <p><i>1.3 Ablaufplan der Aktivitäten (Haupt- und Crossover-Teil):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Information zur Möglichkeit hinzugefügt, eine frische Biopsie zur Bestimmung der Eignung für den Ablaufplan zu verwenden. • Anforderung entfernt, nach Zyklus 6 ein EKG durchzuführen • Karnofsky-Performance-Status hinzugefügt. • Eine intrakranielle Untersuchung mittels CT oder MRT ist für alle Patienten erforderlich. <p><i>3 Ziele und Endpunkte:</i></p> <p>Zusätzliche Endpunkte aufgenommen: zur Bewertung des potenziellen schützenden Effekts von Selpercatinib zur Verhinderung oder Verzögerung von Hirnmetastasen; sowie zur Beschreibung der Wirksamkeit nach dem Crossover mit zusätzlichen Endpunkten.</p> <p><i>8.2.1 BICR-Bewertung:</i></p> <p>RANO-BM-Bewertung hinzugefügt: für die Beurteilung der ZNS-bezogenen Endpunkte.</p> <p><i>9.4.3.3 Unterstützende sekundäre Analysen:</i></p> <p>Informationen hinzugefügt, wie die neu aufgenommenen Endpunkte analysiert werden sollen: zur Abstimmung mit den neuen Endpunkten.</p> <p><i>9.4.6.2 Subgruppenanalysen:</i></p> <p>Präzisierungen an den Subgruppenanalysen vorgenommen: Entfernung von Subgruppen, die auf Grundlage der aktuellen Datenerhebung nicht durchführbar sind.</p> <p><i>9.4.6.5 PFS/ORR/DOR/DCR nach Crossover:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Definitionen für die neu hinzugefügten Endpunkte aufgenommen: zur Abstimmung mit den neuen Endpunkten.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die primären Wirksamkeitsendpunkte sind das PFS gemäß Beurteilung durch ein BICR in der ITT-Pembrolizumab-Population sowie in der ITT-Gesamtpopulation. Die Hypothesentests werden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt.</p> <p>Es werden etwa 250 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert – Selpercatinib vs. Kontrollarm. Der Anteil der Patientinnen, bei denen nach Entscheidung des Prüfarztes keine Pembrolizumab-Therapie vorgesehen ist, wird auf maximal 20% der ITT-Population begrenzt. Daraus ergibt sich, dass mindestens 200 Patientinnen in die ITT-Pembrolizumab-Population eingeschlossen werden.</p> <p>Unter der alternativen Annahme eines HR von 0,563 sind insgesamt 140 PFS-Ereignisse in der ITT-Pembrolizumab-Population erforderlich, um eine statistische Gesamt-Power von 89% bei einer einseitigen Fehlerwahrscheinlichkeit vom Typ I von 0,025 zu erreichen.</p> <p>Wird für Patienten im Arm B ein mPFS von 9 Monaten angenommen und eine exponentielle Verteilung der PFS-Zeiten vorausgesetzt, würde die HR-Annahme von 0,563 einer Verlängerung des mPFS um etwa 7 Monate durch die Behandlung mit Selpercatinib entsprechen (9 Monate im Kontrollarm vs. 16 Monate im Selpercatinib-Arm).</p> <p>Das Eintreten der erforderlichen Anzahl an PFS-Ereignissen in der ITT-Pembrolizumab-Population löst die Durchführung der Interims- und finalen Analyse des PFS gemäß BICR aus.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interims-Analyse für das PFS war nach ca. 93 Events in der ITT-Pembrolizumab-Population geplant. Die Finale Analyse für das PFS ist nach ca. 140 Events in der ITT-Pembrolizumab-Population geplant. Die Finale Analyse des OS (falls gebraucht) ist nach ca. 175 Todesfällen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Teilnehmer werden in einem Verhältnis von 2:1 auf das Studienmedikation (Selpercatinib oder platinbasierte Chemotherapie+Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab) randomisiert. Die Teilnehmer werden bei der Randomisierung wie folgt stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geografische Region (ostasiatisch vs. nicht-ostasiatisch) - Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt). Wahl der Behandlung durch die Prüfarzte, falls Randomisierung in Arm B erfolgt (mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder ohne Pembrolizumab und Cisplatin vs. Carboplatin – die Wahl/das Behandlungsvorhaben muss vor der Randomisierung angegeben werden).
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	Durchführung der Zuteilung: siehe 8a Es handelt sich um eine offene Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Arme erfolgte zentral anhand einer computergenerierten Zufallsfolge durch IWRS.
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 LIBRETTO-431 ist eine offene Studie. a) Nein b) Nein c) Nein (außer BICR)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse-Populationen: Entered: Alle Teilnehmer, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben. ITT/Enrolled: Alle randomisierten Patienten, auch wenn ein Patient die zugewiesene Behandlung nicht einnimmt, nicht die richtige Behandlung erhält oder sich anderweitig nicht an das Protokoll hält. Die Patienten werden nach dem Behandlungsarm ausgewertet, dem sie zugewiesen wurden, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten. ITT-Pembrolizumab: Alle Patienten aus der ITT-Population mit der Absicht des Prüfarztes, Pembrolizumab zu verabreichen, falls sie dem Kontrollarm zugeteilt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ZNS-Gesamt: Patienten aus der ITT-Population, die eine Baseline-Untersuchung des ZNS hatten.</p> <p>ZNS-Metastasen: Patienten, die in der ZNS-Gesamtpopulation sind und zu Beginn der Studie ZNS-Metastasen aufwiesen.</p> <p>ZNS-Non-Metastasen: Patienten, die in der ZNS-Gesamtpopulation sind und zu Beginn der Studie keine ZNS-Metastasen aufwiesen.</p> <p>ZNS-Pembrolizumab: Patienten aus der ITT-Pembrolizumab-Population, die eine Baseline-Untersuchung des ZNS hatten.</p> <p>ZNS-Metastasen-Pembrolizumab: Patienten, die in der ZNS-Pembrolizumab-Population sind und zu Beginn der Studie ZNS-Metastasen aufwiesen.</p> <p>ZNS-Non-Metastasen-Pembrolizumab: Patienten, die in der ZNS-Pembrolizumab-Population sind und zu Beginn der Studie keine ZNS-Metastasen aufwiesen.</p> <p>Per-Procotol (PP): Alle randomisierten Patienten (ITT-Population), bei denen keine wichtigen Protokollabweichungen vorliegen, die möglicherweise die Wirksamkeitsaussagen der Studie beeinflussen könnten.</p> <p>Crossover: Eine Subpopulation an Patienten aus der ITT-Population, die auf den Kontrollarm randomisiert worden ist, ein Crossover zu dem Selpercatinib-Arm hatten und mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hat.</p> <p>Safety-Overall: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis (einschließlich einer Teildosis) der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse der Sicherheitsdaten basiert auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Verabreichung der Studienbehandlung erhalten hat, unabhängig davon, für welche Behandlung er randomisiert wurde („as treated“).</p> <p>Safety-Pembrolizumab:</p> <p>Alle randomisierten Patienten mit der Absicht des Prüfarztes, Pembrolizumab zu verabreichen, falls sie dem Kontrollarm zugeteilt werden, die mindestens eine Dosis (einschließlich einer Teildosis) der Studienbehandlung (Selpercatinib oder Pembrolizumab) erhalten haben. Die Analyse der Sicherheitsdaten basiert auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Verabreichung der Studienbehandlung erhalten hat, unabhängig davon, für welche Behandlung er randomisiert wurde („as treated“).</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS per RECIST Version 1.1 durch BICR Vergleich mittels stratifiziertem Log-Rank-Test und Hazard Ratio aus einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach den Randomisierungsstrata.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS per RECIST Version 1.1 durch Prüfarzt s. PFS durch BICR • ORR/DOR/DCR per RECIST Version 1.1 durch BICR Vergleich von ORR und DCR mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den Randomisierungsstrata. Vergleich der DOR mittels stratifiziertem Log-Rank-Test und Hazard Ratio aus einem stratifiziertem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach den Randomisierungsstrata. • ORR/DOR/DCR per RECIST Version 1.1 durch Prüfarzt s. ORR/DOR/DCR durch BICR • Intracranial ORR/DOR per RECIST Version 1.1 by BICR s. ORR/DOR/DCR durch BICR • Zeit bis zur ZNS-Progression per RECIST Version 1.1. durch BICR Vergleich mittels stratifiziertem Log-Rank-Test basierend auf cause-specific Hazard-Funktionen sowie entsprechenden Hazard Ratios aus einem Cox-Regressionsmodell. Grays Test wird zum Vergleich des Risikos einer ZNS-Progression zwischen den Behandlungsarmen verwendet. • Intrakranielle ORR/DOR per RANO-BM durch BICR s. ORR/DOR durch BICR • OS • PFS2 • Zeit bis zur Verschlechterung in pulmonalen Symptomen: Husten, Brustschmerzen und Dyspnoe erhoben mittels NSCLC-SAQ •
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte OS, PFS und ORR sind die Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) • ECOG PS (0-1 vs. 2) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) • Geografische Region (Ost-Asien vs. nicht- Ostasien) • Raucherstatus (nie vs. ehemalige/aktuelle Raucher) • Hirnmetastasen-Status bei Studienbeginn (nicht vorhanden oder unbekannt vs. vorhanden) • Krankheitsstadium (Stadium IVA vs. Stadium IVB) • PD-L1-Expression (TPS $< 1\%$ vs. TPS $\geq 1\%$ vs. unbekannt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lebermetastasen (nicht vorhanden vs. vorhanden) • RET-Probenart im Gewebe vs. im Blut • KIF5B vs. kein KIF5B-Fusionspartner • Entscheidung des Prüfers für eine Behandlung mit vs. ohne Pembrolizumab <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unter Verwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln • unter Verwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests und eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells, • unter Verwendung von Stratifizierungsfaktoren basierend auf den eCRF-Daten, sofern verfügbar, und • Wiederholung der primären BICR-PFS-Analyse für die PP-Population. <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unter Verwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests und eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells, • unter Verwendung von Stratifizierungsfaktoren basierend auf den eCRF-Daten, sofern verfügbar, • Wiederholung der primären OS-Analyse für die PP-Population, • Zensierung des OS zum Zeitpunkt des Beginns einer neuen systemischen Krebstherapie (zu beachten: Crossover-Therapie ist als eine Art neuer systemischer Krebstherapie zu betrachten), • Zensierung des OS zum Zeitpunkt des Beginns der Crossover-Therapie für Patienten, die Arm B zugeordnet waren und zu Selpercatinib gewechselt haben • Zensierung des OS für Patienten, die die Studientherapie über die Progression hinaus fortgeführt haben, zum frühesten Datum der Studientherapie nach Tumorprogression laut BICR.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> a) Selpercatinib: N=159; Kontrolle: N=102 b) Selpercatinib: N=158; Kontrolle: N=98 c) Selpercatinib: N=129; Kontrolle: N=83

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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient wurde behandelt: 19. März 2020 Voraussichtliches Studienende: August 2030 1. Datenschnitt (Datenschnitt für den primären Endpunkt): 01. Mai 2023 2. Datenschnitt (post hoc von der FDA angefordert): 01. Mai 2024 3. Datenschnitt (PSUR): 08. Mai 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet. Das geschätzte Datum für das Ende der Studie ist Juni 2026.
<p>Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area under the Curve; BICR: Blinded Independent Central Review; BRAF: Proto-Onkogen B-Raf; CAP: College of American Pathologists ; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials;CRP: Clinical Research Physician; CRS: Clinical Research Scientist; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DNA: Desoxyribonukleinsäure; dL: Deziliter; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy GP5; FDA: Food and Drug Administration; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; ICF: Einwilligungsförmular; INR: International Normalized Ratio; ISO/IEC: International Organization for Standardization/Independent Ethics Committee; ITT: Intention-to-treat; IWRS: Interaktives Web-basiertes Dialogsystem; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene; m²: Quadratmeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; MET: Mesenchymal Epithelial Transition; mg: Milligramm; mL: Milliliter; mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben; MRT: Magnetresonanztomografie; NGS: Next Generation Sequencing; NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; NTRK: Neurotrophe Tyrosinkinase, ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-L1; Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; PP: Per-Protocol; PRO: Patient-Reported Outcome; PSUR: Periodic Safety Update Report; PT: Prothrombin Time; PTT: partielle Thromboplastinzeit; Q3W: Alle drei Wochen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QTc: Korrigiertes QT-Intervall; QTcF: Frequenzkorrigiertes QT-Intervall; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RANO-BM: Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; ROS: V-ros UR2 Sarcoma Virus Oncogene Homolog; SAQ: Symptom Assessment Questionnaire; TPS: Tumor Proportion Score, UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs; vs.: Versus; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: nach CONSORT 2010.</p>		

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

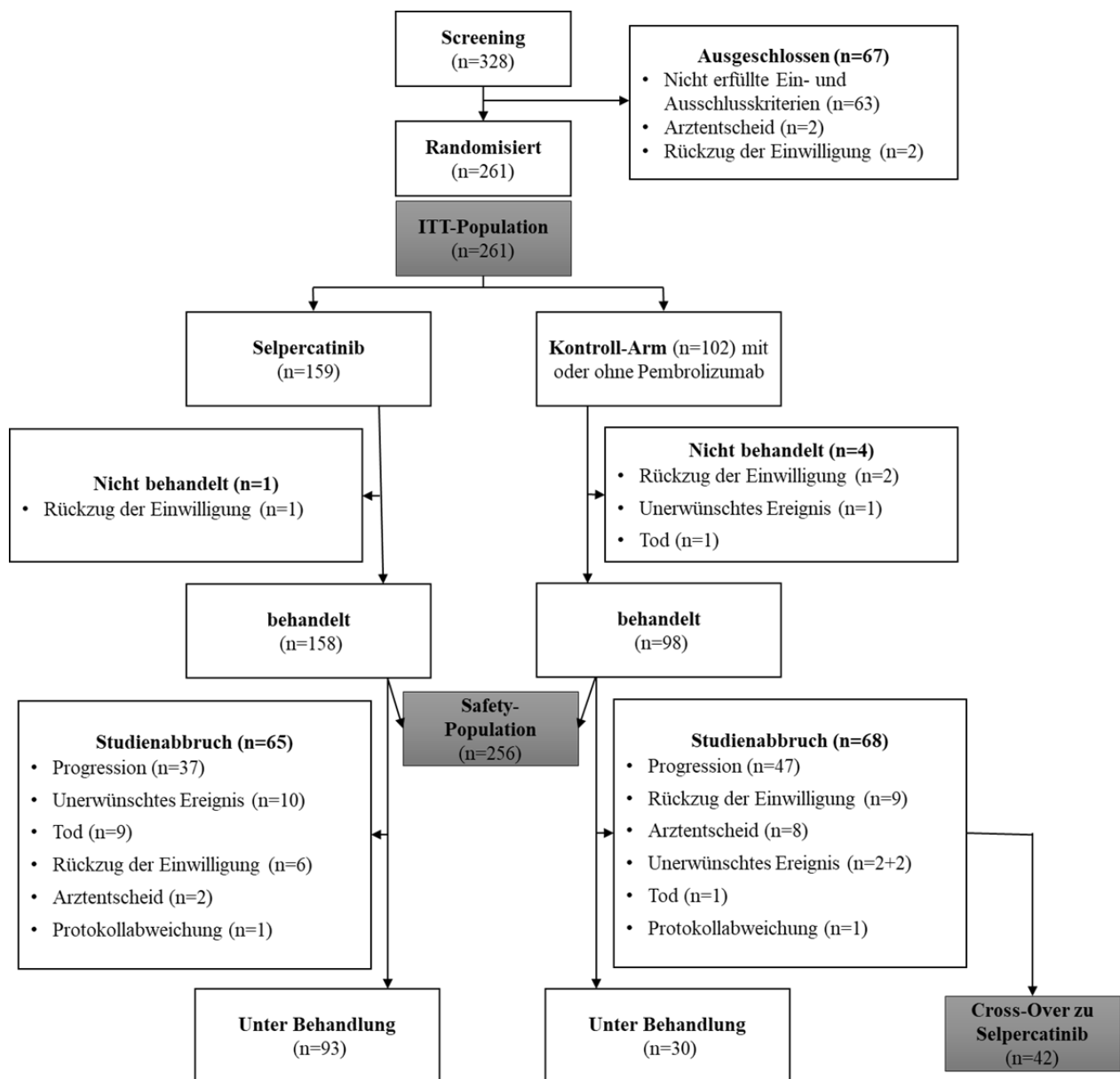


Abbildung 58: Flussdiagramm Studiendesign und -methodik für die Studie LIBRETTO-431 basierend auf dem Datenschnitt vom 01. Mai 2023

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 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-431

Studie: LIBRETTO-431

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	Studienprotokoll [9]
Studienbericht	CSR [11]
Statistischer Analyse Plan	SAP [10]
Statistischer Analyse Plan der Patient-Reported Outcomes	PRO SAP [12]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LIBRETTO-431 handelt es sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LIBRETTO-431 handelt es sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert anhand eines (computergestützten) interaktiven Web-basierten Dialogsystems (Interactive Web-Response System, IWRS). Dadurch wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet. Stratifizierungsfaktoren waren Ggeografische Region (Ost-Asien vs. nicht- Ost-Asien), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden vs. unbekannt) und Entscheidung des Prüfers für eine Behandlung mit vs. ohne Pembrolizumab. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren nicht verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert. Die Auswertung erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auf Studienebene ergeben sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie LIBRETTO-431 insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

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:

Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-431. Bei der Studie LIBRETTO-431 handelt es sich um eine offene Studie, der Endpunkterheber war demnach nicht verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet, weshalb von keiner Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen wird. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können, entstehen durch die Möglichkeit, dass Patienten aus dem Vergleichsarm nach einer durch das BICR bestätigten Krankheitsprogression und entsprechender Eignung mit Selpercatinib behandelt werden können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung des Endpunkterhebers war gewährleistet, da die Bewertung des progressionsfreien Überlebens durch ein verblindetes BICR nach den RECIST Kriterien, Version 1.1 bestimmt wurde.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das progressionsfreie Überleben nach BICR ist der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO 431. Das progressionsfreie Überleben wurde durch ein BICR nach RECIST Version 1.1 bestimmt, womit der Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet ist. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens wurde durch ein BICR nach den RECIST-Kriterien, Version 1.1 bestimmt. Die Bewertung des intrakraniellen Ansprechens erfolgte durch ein BICR nach RANO-BM Kriterien. Somit waren respektive die Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja 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:

Der Endpunkt Tumoransprechen in der Studie LIBRETTO-431 wurde mittels des besten Gesamtansprechens und der Dauer des Ansprechens sowie der intrakraniellen Ansprechrate ausgewertet. Die Bewertung des Tumoransprechens wurde durch ein BICR nach den RECIST-Kriterien, Version 1.1 bestimmt. Die Bewertung des intrakraniellen Ansprechens erfolgte durch ein BICR nach RANO-BM-Kriterien. Somit waren respektive die Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der mITT-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ZNS-Metastasen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der ZNS-Progression wurde durch ein BICR nach den RECIST-Kriterien, Version 1.1 bestimmt, womit der Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet war.

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:

Der Endpunkt ZNS-Metastasen in der Studie LIBRETTO-431 wurde mittels des erstmaligen Auftretens einer ZNS-Metastase ausgewertet. Die Bewertung der ZNS-Progression wurde durch ein BICR nach den RECIST-Kriterien, Version 1.1 bestimmt, womit der Endpunkterheber für diesen Endpunkt verblindet war. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der mZNS-Pembrolizumab-Population gemäß dem ITT-Prinzip. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt ZNS-Metastasen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik & Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

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:

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde subjektiv, unbeeinflusst von äußeren Faktoren und durch Selbsteinschätzung erfasst. Bis einschließlich Woche 94 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 70% für den EORTC QLQ-C30 erreicht werden. Weiterhin sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: Symptomatik (NSCLC-SAQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Symptomatik wurde subjektiv, unbeeinflusst von äußeren Faktoren und durch Selbsteinschätzung erfasst. Bis einschließlich Woche 102 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 70% für den NSCLC-SAQ erreicht werden. Weiterhin sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Symptomatik aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde subjektiv, unbeeinflusst von äußeren Faktoren und durch Selbsteinschätzung erfasst. Bis einschließlich Woche 94 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 70% erreicht werden. Die Rückläufe sind in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf der tatsächlichen Behandlung, die ein Patient bei der ersten Verabreichung der Studienbehandlung erhalten hat (mSAF-Pembrolizumab-Population). Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für unerwünschte Ereignisse aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: FACT-GP5**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar 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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse für den FACT-GP5 wurde in der mITT-Pembrolizumab-Population und basierend auf dem ITT-Prinzip durchgeführt. Bis einschließlich Woche 125 konnten nahezu durchgehend Rücklaufquoten von über 70% für den FACT-GP5 erreicht werden. Insgesamt sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den FACT-GP5 aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: PRO-CTCAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-431 um eine offene Studie handelt, war der Endpunkterheber nicht verblindet.

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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analysen für den PRO-CTCAE wurden in der mITT-Pembrolizumab-Population und basierend auf dem ITT-Prinzip durchgeführt. Bis einschließlich Woche 125 konnten nahezu durchgehend Rücklaufquoten von über 70% für den PRO-CTCAE erreicht werden. Insgesamt sind die Rückläufe in beiden Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Es gab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene den PRO-CTCAE aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Auswertungen

Siehe separates Dokument.