

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 D

*Kinder und Jugendliche mit fortgeschrittenen RET-
Fusions-positiven soliden Tumoren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Metaanalysen	34
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	35
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	43
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	44
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	56
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	58
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	58

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	58
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	59
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	59
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	63
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	64
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	67
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	67
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	68
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	68
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	68
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	69
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	70
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	70
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	71
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	79
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	79
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	79
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	79
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	80
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	80
4.6	Referenzliste.....	81
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		85
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		88
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		90
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		91
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		100
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	13
Tabelle 4-3: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set	17
Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	23
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	24
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	57
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	57
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	60
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	60

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	61
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	62
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	64
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	68
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	69
Tabelle 4-32: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set	74
Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	79
Tabelle 4-34: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-121	101
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartataminotransferase
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BID	<i>Bis in die</i> (zweimal täglich)
BSC	Best Supportive Care
CAP	College of American Pathologists
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLT	Dosis limitierende Toxizitäten
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
g	Gramm
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HCG	Human-Chorionic Gonadotropin
HRQoL	Health-related quality of life
IEC	Independent Ethics Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee)
ISO	International Organization for Standardization
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MKI	Multikinaseinhibitor
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
MTD	Maximal tolerierbare Dosis (Maximum Tolerable Dose)
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NGS	Next Generation Sequencing
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
QTcF	QT Correct Fridericia's Formel
QT-Intervall	Elektrokardiogramm-Parameter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SRC	Safety Review Committee
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBI	Total Body Irradiation

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 04. Juni 2026 erfolgte Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren.

Unter Berücksichtigung der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermittelten Vergleichstherapie für Patienten ab 18 Jahren (siehe Modul 3 D, Abschnitt 3.1) zieht Lilly Deutschland GmbH (Lilly) folgende ZVT heran:

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	BSC
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection	

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 zulassungsbegründende Studie LIBRETTO-121 stellt die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, dar.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- 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 24. März 2026 durchgeführt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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

Die Suche erfolgte am 24. März 2026 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche in dem 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 aufgrund fehlender Treffer in der Literaturrecherche/bzw. Studienregistersuche nicht statt.

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 Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (exklusive Schilddrüsenkarzinom), wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 BSC	A3 Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
A: Ausschlusskriterium; BSC: Best Supportive Care; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection			

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

In der Studie LIBRETTO-121 wird ein zielgerichteter Wirkstoff (Selpercatinib) bei mehreren soliden Tumoren evaluiert, die die gleichen genetischen Veränderungen aufweisen

([Punkt]Mutationen in dem bzw. Fusionen mit dem Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase). Die Studie LIBRETTO-121 untersucht pädiatrische Patienten bis 21 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) mit RET-Alteration. Zum letztverfügbaren Datenschnitt am 08. November 2024 waren über die verschiedenen Tumorentitäten hinweg insgesamt 36 Patienten in die Studie LIBRETTO-121 eingeschlossen.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie der Phase 1/2, die nach § 5 (6) des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen ist.

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-121 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt.

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.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale multizentrische Studie mit Studienzentren in Europa (davon ein Zentrum in Deutschland), Nordamerika und Asien sowie einem großen Anteil (ca. 47%) an Patienten kaukasischer Abstammung. Mit 52,8% (männlich) zu 47,2% (weiblich) war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen, daher sind die beobachteten Effekte von Selpercatinib in einer vergleichbaren Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung zu erwarten.

In Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation liefert die Zulassungsstudie LIBRETTO-121 somit hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren erfolgt auf Basis der Ergebnisse der einarmigen pädiatrischen Studie LIBRETTO-121.

LIBRETTO-121 – Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2-Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wird das Sicherheitsprofil (inklusive der Dosis-limitierenden Toxizitäten [DLT]) von Selpercatinib, die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen

Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit vorliegender Alteration im RET-Gen untersucht. Die Studie wurde an 27 Studienzentren in 11 Ländern (davon ein Zentrum in Deutschland) durchgeführt.

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-121 wurde eine Dosisescalation gemäß Rolling-6 Schema durchgeführt: Der primäre Endpunkt der Phase 1 umfasste die Ermittlung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib. In dieser Phase der Studie wurden Patienten im Alter von 6 Monaten bis 21 Jahren mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden oder primären ZNS-Tumor, der einen Rückfall oder eine Progression unter vorherigen Therapien aufwies oder nicht auf verfügbare Therapien ansprach, und für den keine Standardtherapie oder verfügbare kurative systemische Therapie existiert, eingeschlossen. Außerdem musste ein Nachweis einer aktivierenden RET-Genveränderung im Tumor und/oder Blut (Translokation und/oder Mutation, ausgenommen Synonym-, Frameshift- oder Nonsense-Mutationen durch molekulare Assays für Beispiele von RET-aktivierenden Mutationen) erbracht werden. In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequenziell auf 5 Dosierungsstufen verteilt (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): Pro Dosiskohorte wurden die Patienten mit 46 mg/m² Körperoberfläche (KOF) *bis in die* (BID), 70 mg/m² KOF BID, 92 mg/m² KOF BID, 116 mg/m² KOF BID oder 140 mg/m² KOF BID behandelt. Diese Dosierung stellt eine Annäherung an die Dosierung in der Population der Erwachsenen dar.

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die objektive Ansprechrates (nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] 1.1) welche durch ein unabhängiges Expertenkomitee (IRC) beurteilt wird; sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1), welche durch den Prüfarzt beurteilt wird, das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer (Allgemein), die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen von patientenberichteten, explorativen Endpunkten erfasst. Die Patienten wurden basierend auf dem vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status in eine der folgenden vier Kohorten aufgenommen:

Kohorte 1:

Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (mit Ausnahme von Tumoren des primären ZNS) und messbarer Erkrankung

Kohorte 2:

Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit RET-Mutation und messbarer Erkrankung

Kohorte 3:

Patienten mit RET-Fusions-positiven Tumoren des primären ZNS und messbarer Erkrankung

Kohorte 4:

Patienten mit Tumoren mit Alterationen im RET-Gen, welche nicht für die Kohorten 1 bis 3 geeignet sind.

Patienten wurden, basierend auf Daten der Studie LIBRETTO-001 (Zulassungsstudie von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, einschließlich RET-Fusions-positiver solider Tumoren, MTC und anderen Tumoren mit RET-Aktivierung), mit einer Dosis von 92 mg/m² KOF BID behandelt, was eine Annäherung an die Dosierung von 160 mg bei Erwachsenen darstellt. Die Behandlung erfolgt jeweils in Zyklen von 28 Tagen bis zum Krankheitsprogress, bis zur inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Für Patienten, die ein klinisch relevantes unerwünschtes Ereignis (UE) aufweisen, können Dosisreduktionen vorgenommen werden. Die Anzahl der möglichen Dosisreduktionen ist abhängig von der Startdosis.

LIBRETTO-121 – Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-121 liegt der finale Datenschnitt vor. Dieser Datenschnitt erfolgte am 08. November 2024 und ist Grundlage der im vorliegenden Dossier präsentierten Daten. Die Daten wurden zudem im Rahmen der Indikationserweiterung für die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren bei der EMA eingereicht.

Patienten-Disposition, demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studie LIBRETTO-121 (Datenschnitt vom 08. November 2024)

Bis zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 befanden sich 6 pädiatrische Patienten zwischen 5 und 15 Jahren mit RET-alterierten soliden Tumoren, davon 3 Patienten mit RET-Fusion, in der Studie LIBRETTO-121. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatte kein Patient die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von UE, die mit der Studienmedikation zusammenhingen, abgebrochen. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten.

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.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale multizentrische Studie mit Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien sowie einem großen Anteil (ca. 47%) an Patienten kaukasischer Abstammung. Mit 52,8% (männlich) zu 47,2% (weiblich) war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen, daher sind die beobachteten Effekte von Selpercatinib in einer vergleichbaren Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung zu erwarten.

Ergebnisse

Im Folgenden wird die Evidenz für Patienten der Studie LIBRETTO-121 ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-alterierten soliden Tumoren zusammengefasst. Unter Berücksichtigung des Schutzes von individuellen Patientendaten wird auf eine getrennte Darstellung von Daten von Patienten mit RET-Fusion aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

Tabelle 4-3: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	4/36 (11,1)	4/6 (66,7)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (NE; NE)	7,29 (0,5; NE)
Progressionsfreies Überleben nach IRC Bewertung		
Ereignisse	5/36 (13,9)	3/6 (50,0)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (37,0; NE)	1,77 (0,5; NE)
Progressionsfreies Überleben nach Prüfarzt Bewertung		
Ereignisse	6/36 (16,7)	4/6 (66,7)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (47,9; NE)	1,71 (0,5; NE)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	19/36	2/6
Anteil in % (95%-KI)	52,8 (35,5; 69,6)	33,3 (4,3; 77,7)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte und unbestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	21/36	2/6
Anteil in % (95%-KI)	58,3 (40,8; 74,5)	33,3 (4,3; 77,7)
Klinische Nutzenrate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR sowie SD)		
Anzahl der Patienten	28/36	2/6
Anteil in % (95%-KI)	77,8 (60,8; 89,9)	33,3 (4,3; 77,7)
Bestes Ansprechen nach IRC Bewertung		
CR	10/36 (27,8)	0
PR	9/36 (25,0)	2/6 (33,3)
SD	7/36 (19,4)	0
PD	2/36 (5,6)	2/6 (33,3)
NE	6/36 (16,7)	2/6 (33,3)
Dauer des Ansprechens nach IRC Bewertung (DOR, bestätigte CR und PR)		
Ereignisse	2/19 (10,5)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (33,4; NE)	NE (NE; NE)
Sicherheit		
Jegliche UE		
	35/36 (97,2)	5/6 (83,3)
Therapiebezogene UE		
	33/36 (91,7)	3/6 (50,0)

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Jegliche UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	19/36 (52,8)	3/6 (50,0)
Therapiebezogene UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	13/36 (36,1)	1/6 (16,7)
Jegliche schwerwiegende UE		
	15/36 (41,7)	3/6 (50,0)
Therapiebezogene schwerwiegende UE		
	5/36 (13,9)	1/6 (16,7)
Behandlungsabbruch aufgrund UE		
	1/36 (2,8)	0
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener UE		
	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen		
	0	0
UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	12/36 (33,3)	3/6 (50,0)
Erkrankung der Leber – AST erhöht	14/36 (38,9)	3/6 (50,0)
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	24/36 (66,7)	3/6 (50,0)
Hypertonie	3/36 (8,3)	1/6 (16,7)
Überempfindlichkeit	4/36 (11,1)	1/6 (16,7)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	5/36 (13,9)	1/6 (16,7)
Schwerwiegend UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – AST erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	2/36 (5,6)	0
Hypertonie	0	0
Überempfindlichkeit	1/36 (2,8)	1/6 (16,7)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	0	0

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Häufige UE nach PT (bei mind. 10 Patienten in der Studienpopulation)		
Diarrhö	17/36 (47,2)	2/6 (33,3)
Übelkeit	15/36 (41,7)	1/6 (16,7)
AST erhöht	14/36 (38,9)	3/6 (50,0)
Pyrexie	14/36 (38,9)	3/6 (50,0)
Abdominalschmerzen	13/36 (36,1)	3/6 (50,0)
ALT erhöht	12/36 (33,3)	3/6 (50,0)
Kopfschmerzen	12/36 (33,3)	0
Husten	11/36 (30,6)	1/6 (16,7)
Erbrechen	11/36 (30,6)	0
Arthralgie	10/36 (27,8)	0
Coronavirus-Infektion	10/36 (27,8)	0
Epistaxis	10/36 (27,8)	2/6 (33,3)
Schmerzen an den Extremitäten	10/36 (27,8)	1/6 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	10/36 (27,8)	0
Häufige schwere UE nach PT (bei mind. 5% der Patienten in der Studienpopulation)		
Gewichtszunahme	4/36 (11,1)	0
ALT erhöht	3/36 (8,3)	1/6 (16,7)
Erbrechen	3/36 (8,3)	0
Anämie	2/36 (5,6)	1/6 (16,7)
Obstipation	2/36 (5,6)	0
Hypertonie	2/36 (5,6)	1/6 (16,7)
Hypokaliämie	2/36 (5,6)	0
Neutrophilenzahl vermindert	2/36 (5,6)	0
Datenschnitt: 08. November 2024; ITT-Population. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: Preferred Term; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; SD: Stabile Erkrankung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zum 08. November 2024 waren 4 Patienten verstorben. Das mediane Überleben lag bei 7,29 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,5; NE). Die beiden überlebenden Patienten konnten ein partielles Ansprechen erreichen. Die

objektive Ansprechrate von 33,3% ist vergleichbar mit der der erwachsenen Patienten von 43,9% in der Studie LIBRETTO-001. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 1,77 Monaten (95%-KI: 0,5; NE). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.

Fast alle Patienten wiesen von Baseline bis zur Visite mit dem besten Gesamtansprechen stabile oder verbesserte Werte der Wong-Baker-Faces-Skala über alle Tumorentitäten hinweg auf. Auch auf dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) konnten die meisten Patienten stabile oder verbesserte Werte erzielen.

In den bisher durchgeführten Studien zu Selpercatinib zeigten sich über die verschiedenen Anwendungsgebiete hinweg konsistente Sicherheitssignale. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Darstellung zur Sicherheit auf Basis der Gesamtpopulation der Studie. Insgesamt wurde Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-121 bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten gut vertragen. Die wichtigsten Toxizitäten sind leicht identifizierbar, meist geringgradig und beherrschbar. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat in der gesamten Studienpopulation bei 35 der 36 Patienten mindestens ein UE auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wider. Es hatten 19 Patienten (52,8%) ein UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 und bei 15 Patienten (41,7%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Eine Patientin brach die Behandlung aufgrund von Schwangerschaft ab. Die zwei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) waren Diarrhö und Übelkeit. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zur Studie LIBRETTO-001 mit älteren Patienten.

Insgesamt lässt sich zum bisherigen Zeitpunkt bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren eine mit Erwachsenen vergleichbar gute Wirksamkeit bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil feststellen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die RET-Fusion stellt in der pädiatrischen Population ein molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 22 bis 45% aller Patienten) beschrieben ist. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in anderen soliden Tumoren bei Kindern und Jugendlichen in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter Gliome, Fibrosarkome, Fibromatosen, entzündliche myofibroblastische Tumoren, die infantile Myofibromatose sowie spitzoide Melanome. Insgesamt ist in Deutschland mit einer kleinen Gruppe an Patienten unter 18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (exklusive dem Schilddrüsenkarzinom) zu rechnen (vgl. auch Modul 3D des vorliegenden Dossiers).

In Fällen, in denen eine einzelne Genfusion als treibende Alteration die Karzinogenese fördert, sind in der Vergangenheit bereits exzellente Behandlungsergebnisse mittels spezifischer

Kinaseinhibitoren erzielt worden. Frühe Beispiele hierfür finden sich in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie, in denen die zielgerichtete Inhibition der entarteten Abelson-Kinase eine einst tödliche hämatologische Erkrankung in eine chronische Erkrankung mit guter Langzeitprognose umgewandelt hat. Rezente Beispiele umfassen präzisionsonkologische Therapieansätze in der Behandlung solider Tumoren, in denen die Lokalisation des Tumors keine Rolle mehr für die Behandlung spielt (tumoragnostischer Behandlungsansatz). So bestehen mittlerweile Zulassungen für Kinaseinhibitoren, die zielgerichtet und unabhängig vom Tumortyp auch in der pädiatrischen Population zum Einsatz kommen.

Bis zur Zulassung von Selpercatinib standen für die pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit spezifisch gegen die Ursache der Tumorerkrankung richten. Da das Vorliegen einer RET-Fusion das Vorkommen eines weiteren onkogenen Treibers ausschließt, profitieren die Patienten von etwaigen zielgerichteten Therapien nicht regelhaft; sie spielen daher eine vernachlässigbare Rolle in der Versorgungsrealität. Somit stellt die Therapie mit Selpercatinib eine nie dagewesene Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen in soliden Tumoren, der Schwere der Erkrankung und der Tatsache, dass bis zur Zulassung von Selpercatinib keine spezifisch wirkenden Therapieansätze für die pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung standen, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib, ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 04. Juni 2026 erfolgte Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren.

Unter Berücksichtigung der durch den G-BA ermittelten Vergleichstherapie für Patienten ab 18 Jahren (siehe Modul 3 D, Abschnitt 3.1) zieht Lilly folgende ZVT heran:

Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	BSC
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection	

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.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung

nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (exklusive Schilddrüsenkarzinom), wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 BSC	A3 Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
			oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
A: Ausschlusskriterium; BSC: Best Supportive Care; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet angesehen, deren Patientenpopulation Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, beinhaltet.

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

Unter Berücksichtigung der durch den G-BA ermittelten Vergleichstherapie für Patienten ab 18 Jahren (siehe Modul 3 D, Abschnitt 3.1) zieht Lilly Best Supportive Care (BSC) als ZVT heran.

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Zahl der UE oder Verbesserung der Lebensqualität [2].

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.

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 [2, 3]. 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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 4.2.3, 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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

- MEDLINE®
- 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 24. März 2026 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasst die Studienregister clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS. Die Suchstrategie richtet sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Die Suche erfolgte am 24. März 2026 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche in dem 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 aufgrund fehlender Treffer in der Literaturrecherche/bzw. Studienregistersuche nicht statt.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 aufgrund fehlender Treffer in der Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche nicht statt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 lassen, 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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es konnte keine für die vorliegende frühe Nutzenbewertung relevante RCT mit Selpercatinib im Vergleich zur ZVT identifiziert werden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen 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 fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

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 Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 (zum

Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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^{16, 17, 18}

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

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegt keine RCT vor. Die nicht-vergleichende, zulassungsbegründende Phase 1/2-Studie LIBRETTO-121 liefert hinreichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-121 sind ausführlich in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 24. März 2026.

Tabelle 4-7: 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.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 24. März 2026 ergab insgesamt 116 Treffer. Davon konnten 3 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 113 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), wodurch alle Treffer ausgeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 1).

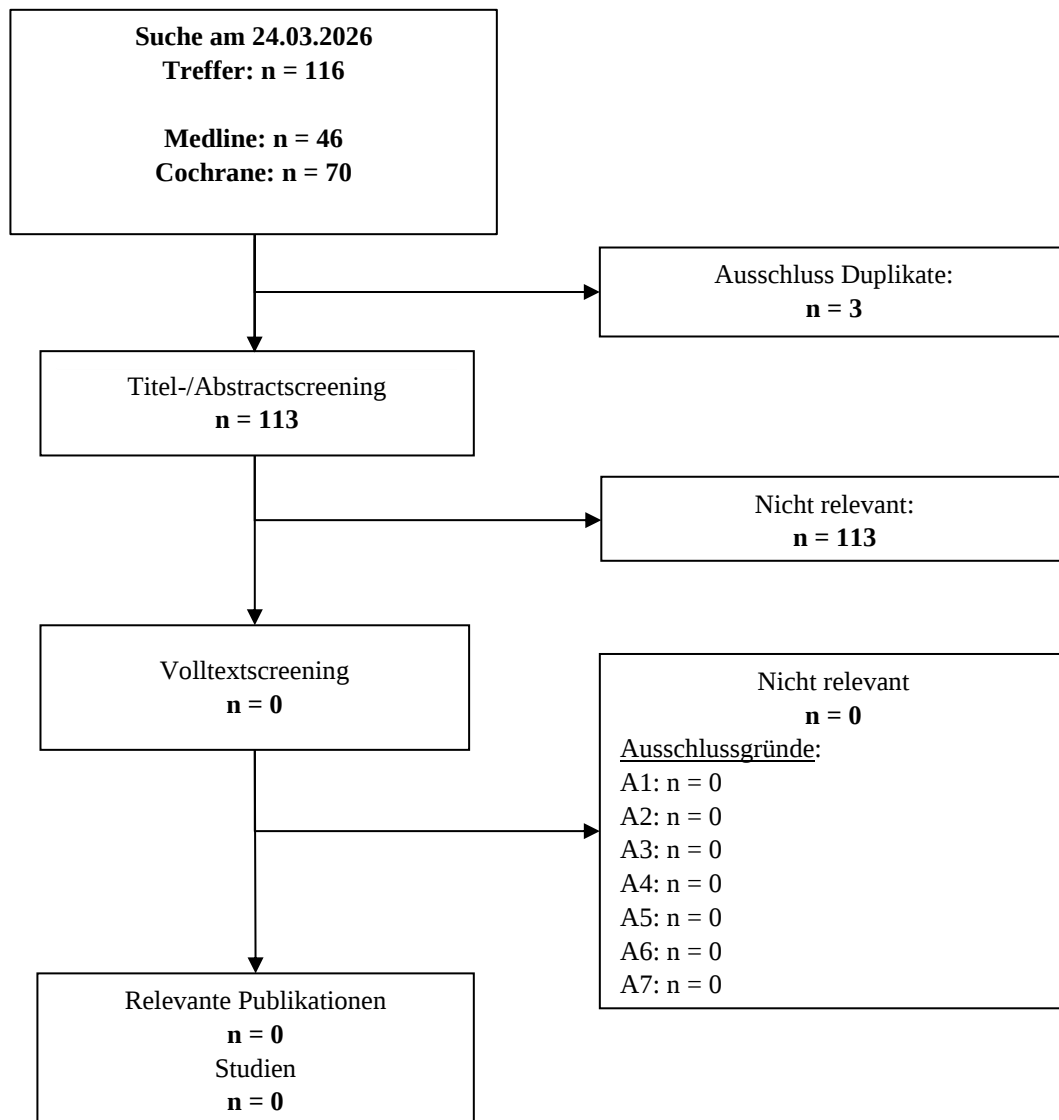


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-8: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
-	-	-	-	-
CTIS: Clinical Trials Information System; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 24. März 2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
RCT: Randomisiert kontrollierte Studie				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 24. März 2026.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: 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			
-	-	-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
-	-	-	-	-	-	-
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-22: 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>
-	-	-	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: 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)					
-	-	-	-	-	-	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-26: 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		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
-	-

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Evidenzstufe

In der Studie LIBRETTO-121 wird ein zielgerichteter Wirkstoff (Selpercatinib) bei mehreren soliden Tumoren evaluiert, die die gleichen genetischen Veränderungen aufweisen ([Punkt]Mutationen in dem bzw. Fusionen mit dem Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase). Die Studie LIBRETTO-121 untersucht pädiatrische Patienten bis 21 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des ZNS mit RET-Alteration. Zum letztverfügbaren Datenschnitt am 08. November 2024 waren über die verschiedenen Tumorentitäten hinweg insgesamt 36 Patienten in die Studie LIBRETTO-121 eingeschlossen.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie der Phase 1/2, die nach § 5 (6) des 5. Kapitels der VerfO des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen ist [2].

In Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation liefert die Zulassungsstudie LIBRETTO-121 hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-121 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht angezeigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-121 um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie handelt.

Innerhalb der Studie LIBRETTO-121 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Das Gesamtüberleben ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien; der Tod eines Patienten ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen [2]. Auch beim progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen handelt es sich um etablierte Endpunkte in onkologischen Studien, die anhand der RECIST-Kriterien objektiv erhoben wurden; eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bzw. ein Ansprechen auf die Tumorthherapie werden sowohl von

Patienten als auch von Fachexperten als relevant angesehen. Zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Wong-Baker-Faces-Skala und das PedsQL Core-Modul verwendet. Bei der Wong-Baker-Faces-Skala handelt es sich um ein Instrument zur Selbsteinschätzung von Schmerzen, das vor allem bei Kindern, älteren Menschen oder Personen mit eingeschränkter Kommunikation eingesetzt wird, bestehend aus sechs Gesichtern mit unterschiedlichen Gesichtsausdrücken, die Schmerzgrade von „kein Schmerz“ bis „schlimmster vorstellbarer Schmerz“ visuell darstellen und mit numerischen Werten (0–10) versehen sind. Das PedsQL Core-Modul ist ein standardisiertes Instrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Es umfasst altersgerechte Fragebögen für Kinder sowie Proxy-Bögen für Eltern und bewertet physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsbereiche auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Die Wong-Baker-Faces-Skala und das PedsQL Core-Modul sind speziell für pädiatrische Populationen entwickelte und validierte Erhebungsinstrumente [4, 5]. Auch UE werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [2].

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren erfolgt auf Basis der Ergebnisse der einarmigen pädiatrischen Studie LIBRETTO-121.

LIBRETTO-121 – Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2-Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wird das Sicherheitsprofil (inklusive der DLT) von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit vorliegender Alteration im RET-Gen untersucht. Die Studie wurde an 27 Studienzentren in 11 Ländern (davon ein Zentrum in Deutschland) durchgeführt.

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-121 wurde eine Dosisescalation gemäß Rolling-6 Schema durchgeführt [6]: Der primäre Endpunkt der Phase 1 umfasste die Ermittlung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib. In dieser Phase der Studie wurden Patienten im Alter von 6 Monaten bis 21 Jahren mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden oder primären ZNS-Tumor, der einen Rückfall oder eine Progression unter vorherigen Therapien aufwies oder nicht auf verfügbare Therapien ansprach, und für den keine Standardtherapie oder verfügbare kurative systemische Therapie existiert, eingeschlossen. Außerdem musste ein Nachweis einer aktivierenden RET-Genveränderung im Tumor und/oder Blut (Translokation und/oder Mutation, ausgenommen Synonym-, Frameshift- oder Nonsense-Mutationen durch molekulare Assays für Beispiele von RET-aktivierenden Mutationen) erbracht werden. In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequenziell auf 5 Dosierungsstufen verteilt (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): Pro Dosiskohorte wurden die Patienten mit 46 mg/m² KOF BID, 70 mg/m² KOF BID, 92 mg/m² KOF BID, 116 mg/m² KOF BID oder 140 mg/m² KOF BID behandelt. Diese Dosierung stellt eine Annäherung an die Dosierung in der Population der Erwachsenen dar.

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1) welche durch ein IRC beurteilt wird; sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1), welche durch den Prüfarzt beurteilt wird, das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer (Allgemein), die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen von patientenberichteten, explorativen Endpunkten erfasst. Die Patienten wurden basierend auf dem vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status in eine der folgenden vier Kohorten aufgenommen:

Kohorte 1:

Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (mit Ausnahme von Tumoren des primären ZNS) und messbarer Erkrankung

Kohorte 2:

Patienten mit MTC mit RET-Mutation und messbarer Erkrankung

Kohorte 3:

Patienten mit RET-Fusions-positiven Tumoren des primären ZNS und messbarer Erkrankung

Kohorte 4:

Patienten mit Tumoren mit Alterationen im RET-Gen, welche nicht für die Kohorten 1 bis 3 geeignet sind.

Patienten wurden, basierend auf Daten der Studie LIBRETTO-001 (Zulassungsstudie von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, einschließlich RET-Fusions-positiver solider Tumoren, MTC und anderen Tumoren mit RET-Aktivierung), mit einer Dosis von 92 mg/m² KOF BID behandelt, was eine Annäherung an die Dosierung von 160 mg bei Erwachsenen darstellt. Die Behandlung erfolgt jeweils in Zyklen von 28 Tagen bis zum Krankheitsprogress, bis zur inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Für Patienten, die ein klinisch relevantes UE aufweisen, können Dosisreduktionen vorgenommen werden. Die Anzahl der möglichen Dosisreduktionen ist abhängig von der Startdosis.

LIBRETTO-121 – Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-121 liegt der finale Datenschnitt vor. Dieser Datenschnitt erfolgte am 08. November 2024 und ist Grundlage der im vorliegenden Dossier präsentierten Daten. Die Daten wurden zudem im Rahmen der Indikationserweiterung für die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren bei der EMA eingereicht.

Patienten-Disposition, demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studie LIBRETTO-121 (Datenschnitt vom 08. November 2024)

Bis zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 befanden sich 6 pädiatrische Patienten zwischen 5 und 15 Jahren mit RET-alterierten soliden Tumoren, davon 3 Patienten mit RET-Fusion, in der Studie LIBRETTO-121. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatte kein Patient die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von UE, die mit der Studienmedikation zusammenhängen, abgebrochen. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten.

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.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale multizentrische Studie mit Studienzentren in Europa (davon ein Zentrum in Deutschland), Nordamerika und Asien sowie einem großen Anteil (ca. 47%) an Patienten kaukasischer Abstammung. Mit 52,8% (männlich) zu 47,2% (weiblich) war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen, daher sind die beobachteten Effekte von Selpercatinib in einer vergleichbaren Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung zu erwarten.

Ergebnisse

Im Folgenden wird die Evidenz für Patienten der Studie LIBRETTO-121 ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-alterierten soliden Tumoren zusammengefasst. Unter Berücksichtigung des Schutzes von individuellen Patientendaten wird auf eine getrennte Darstellung von Daten von Patienten mit RET-Fusion aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

Tabelle 4-32: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	4/36 (11,1)	4/6 (66,7)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (NE; NE)	7,29 (0,5; NE)
Progressionsfreies Überleben nach IRC Bewertung		
Ereignisse	5/36 (13,9)	3/6 (50,0)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (37,0; NE)	1,77 (0,5; NE)
Progressionsfreies Überleben nach Prüfarzt Bewertung		
Ereignisse	6/36 (16,7)	4/6 (66,7)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (47,9; NE)	1,71 (0,5; NE)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	19/36	2/6
Anteil in % (95%-KI)	52,8 (35,5; 69,6)	33,3 (4,3; 77,7)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte und unbestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	21/36	2/6
Anteil in % (95%-KI)	58,3 (40,8; 74,5)	33,3 (4,3; 77,7)
Klinische Nutzenrate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR sowie SD)		
Anzahl der Patienten	28/36	2/6
Anteil in % (95%-KI)	77,8 (60,8; 89,9)	33,3 (4,3; 77,7)

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Bestes Ansprechen nach IRC Bewertung		
CR	10/36 (27,8)	0
PR	9/36 (25,0)	2/6 (33,3)
SD	7/36 (19,4)	0
PD	2/36 (5,6)	2/6 (33,3)
NE	6/36 (16,7)	2/6 (33,3)
Dauer des Ansprechens nach IRC Bewertung (DOR, bestätigte CR und PR)		
Ereignisse	2/19 (10,5)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (33,4; NE)	NE (NE; NE)
Sicherheit		
Jegliche UE		
	35/36 (97,2)	5/6 (83,3)
Therapiebezogene UE		
	33/36 (91,7)	3/6 (50,0)
Jegliche UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	19/36 (52,8)	3/6 (50,0)
Therapiebezogene UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	13/36 (36,1)	1/6 (16,7)
Jegliche schwerwiegende UE		
	15/36 (41,7)	3/6 (50,0)
Therapiebezogene schwerwiegende UE		
	5/36 (13,9)	1/6 (16,7)
Behandlungsabbruch aufgrund UE		
	1/36 (2,8)	0
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener UE		
	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen		
	0	0
UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	12/36 (33,3)	3/6 (50,0)
Erkrankung der Leber – AST erhöht	14/36 (38,9)	3/6 (50,0)
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	24/36 (66,7)	3/6 (50,0)

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Hypertonie	3/36 (8,3)	1/6 (16,7)
Überempfindlichkeit	4/36 (11,1)	1/6 (16,7)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	5/36 (13,9)	1/6 (16,7)
Schwerwiegend UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – AST erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	2/36 (5,6)	0
Hypertonie	0	0
Überempfindlichkeit	1/36 (2,8)	1/6 (16,7)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	0	0
Häufige UE nach PT (bei mind. 10 Patienten in der Studienpopulation)		
Diarrhö	17/36 (47,2)	2/6 (33,3)
Übelkeit	15/36 (41,7)	1/6 (16,7)
AST erhöht	14/36 (38,9)	3/6 (50,0)
Pyrexie	14/36 (38,9)	3/6 (50,0)
Abdominalschmerzen	13/36 (36,1)	3/6 (50,0)
ALT erhöht	12/36 (33,3)	3/6 (50,0)
Kopfschmerzen	12/36 (33,3)	0
Husten	11/36 (30,6)	1/6 (16,7)
Erbrechen	11/36 (30,6)	0
Arthralgie	10/36 (27,8)	0
Coronavirus-Infektion	10/36 (27,8)	0
Epistaxis	10/36 (27,8)	2/6 (33,3)
Schmerzen an den Extremitäten	10/36 (27,8)	1/6 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	10/36 (27,8)	0
Häufige schwere UE nach PT (bei mind. 5% der Patienten in der Studienpopulation)		
Gewichtszunahme	4/36 (11,1)	0
ALT erhöht	3/36 (8,3)	1/6 (16,7)
Erbrechen	3/36 (8,3)	0
Anämie	2/36 (5,6)	1/6 (16,7)

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit anderen soliden Tumoren N=6
	n/N (%)	n/N (%)
Obstipation	2/36 (5,6)	0
Hypertonie	2/36 (5,6)	1/6 (16,7)
Hypokaliämie	2/36 (5,6)	0
Neutrophilenzahl vermindert	2/36 (5,6)	0
Datenschnitt: 08. November 2024; ITT-Population. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: Preferred Term; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; SD: Stabile Erkrankung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zum 08. November 2024 waren 4 Patienten verstorben. Das mediane Überleben lag bei 7,29 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,5; NE). Die beiden überlebenden Patienten konnten ein partielles Ansprechen erreichen. Die objektive Ansprechrates von 33,3% ist vergleichbar mit der der erwachsenen Patienten von 43,9% in der Studie LIBRETTO-001 [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 1,77 Monaten (95%-KI: 0,5; NE). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.

Fast alle Patienten wiesen von Baseline bis zur Visite mit dem besten Gesamtansprechen stabile oder verbesserte Werte der Wong-Baker-Faces-Skala über alle Tumorentitäten hinweg auf. Auch auf dem PedsQL konnten die meisten Patienten stabile oder verbesserte Werte erzielen [8].

In den bisher durchgeführten Studien zu Selpercatinib zeigten sich über die verschiedenen Anwendungsgebiete hinweg konsistente Sicherheitssignale. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Darstellung zur Sicherheit auf Basis der Gesamtpopulation der Studie. Insgesamt wurde Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-121 bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten gut vertragen. Die wichtigsten Toxizitäten sind leicht identifizierbar, meist geringgradig und beherrschbar. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat in der gesamten Studienpopulation bei 35 der 36 Patienten mindestens ein UE auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wider. Es hatten 19 Patienten (52,8%) ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 und bei 15 Patienten (41,7%) traten SUE auf. Eine Patientin brach die Behandlung aufgrund von Schwangerschaft ab. Die zwei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach PT gemäß MedDRA waren Diarrhö und Übelkeit. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zur Studie LIBRETTO-001 mit älteren Patienten.

Insgesamt lässt sich zum bisherigen Zeitpunkt bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden

Tumoren eine mit Erwachsenen vergleichbar gute Wirksamkeit bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil feststellen.

Fazit

Die RET-Fusion stellt in der pädiatrischen Population ein molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 22 bis 45% aller Patienten) beschrieben ist [9-13]. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in anderen soliden Tumoren bei Kindern und Jugendlichen in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter Gliome, Fibrosarkome, Fibromatosen, entzündliche myofibroblastische Tumoren, die infantile Myofibromatose sowie spitzoide Melanome [14-20]. Insgesamt ist in Deutschland mit einer kleinen Gruppe an Patienten unter 18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (exklusive dem Schilddrüsenkarzinom) zu rechnen (vgl. auch Modul 3D des vorliegenden Dossiers).

In Fällen, in denen eine einzelne Genfusion als treibende Alteration die Karzinogenese fördert, sind in der Vergangenheit bereits exzellente Behandlungsergebnisse mittels spezifischer Kinaseinhibitoren erzielt worden. Frühe Beispiele hierfür finden sich in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie, in denen die zielgerichtete Inhibition der entarteten Abelson-Kinase eine einst tödliche hämatologische Erkrankung in eine chronische Erkrankung mit guter Langzeitprognose umgewandelt hat [21]. Rezente Beispiele umfassen präzisionsonkologische Therapieansätze in der Behandlung solider Tumoren, in denen die Lokalisation des Tumors keine Rolle mehr für die Behandlung spielt (tumoragnostischer Behandlungsansatz). So bestehen mittlerweile Zulassungen für Kinaseinhibitoren, die zielgerichtet und unabhängig vom Tumortyp auch in der pädiatrischen Population zum Einsatz kommen [22, 23].

Bis zur Zulassung von Selpercatinib standen für die pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit spezifisch gegen die Ursache der Tumorerkrankung richten. Da das Vorliegen einer RET-Fusion das Vorkommen eines weiteren onkogenen Treibers ausschließt, profitieren die Patienten von etwaigen zielgerichteten Therapien nicht regelhaft; sie spielen daher eine vernachlässigbare Rolle in der Versorgungsrealität [24, 25]. Somit stellt die Therapie mit Selpercatinib eine nie dagewesene Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen in soliden Tumoren, der Schwere der Erkrankung und der Tatsache, dass bis zur Zulassung von Selpercatinib keine spezifisch wirkenden Therapieansätze für die pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung standen, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib, ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²³) 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
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
2. 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 20. November 2025, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2, in Kraft getreten am 8. April 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf. [Zugriff am: 16.04.2026]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]

4. Desai AD, Zhou C, Stanford S, Haaland W, Varni JW, Mangione-Smith RM. Validity and Responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales in the Pediatric Inpatient Setting. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(12):1114-21.
5. Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department Patients. *Academic Emergency Medicine*. 2010;17(1):50-4.
6. Skolnik JM, Barrett JS, Jayaraman B, Patel D, Adamson PC. Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):190-5.
7. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1261-73.
8. Eli Lilly and Company. CLINICAL STUDY REPORT, 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 (LIBRETTO-121). 2025.
9. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinanuer CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1170-5.
10. Bulanova Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(12).
11. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097-107.
12. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU, Besson P, Alves MT, Delcelo R, et al. Fusion Oncogenes Are the Main Genetic Events Found in Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas from Children. *Thyroid*. 2017;27(2):182-8.
13. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, Morris JC, 3rd, Heilmann AM, Holmes O, et al. Pediatric, Adolescent, and Young Adult Thyroid Carcinoma Harbors Frequent and Diverse Targetable Genomic Alterations, Including Kinase Fusions. *Oncologist*. 2017;22(3):255-63.
14. Rosenzweig M, Ali SM, Wong V, Schrock AB, Laetsch TW, Ahrens W, et al. A case of advanced infantile myofibromatosis harboring a novel MYH10-RET fusion. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;64(7):e26377.
15. Carvalho D, Mackay A, Bjerke L, Grundy RG, Lopes C, Reis RM, et al. The prognostic role of intragenic copy number breakpoints and identification of novel fusion genes in paediatric high grade glioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:23.
16. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA, Travis WD, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7):957-67.
17. Al-Ibraheemi A, Folpe AL, Perez-Atayde AR, Perry K, Hofvander J, Arbajian E, et al. Aberrant receptor tyrosine kinase signaling in lipofibromatosis: a clinicopathological and molecular genetic study of 20 cases. *Mod Pathol*. 2019;32(3):423-34.
18. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun*. 2014;5:3116.

19. Davis JL, Vargas SO, Rudzinski ER, López Marti JM, Janeway K, Forrest S, et al. Recurrent RET gene fusions in paediatric spindle mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2020;76(7):1032-41.
20. Antonescu CR, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung YS, Kao YC, et al. Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to Tumors With NTRK Gene Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(10):1384-91.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie - Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.03.2026]
22. Roche Registration GmbH. Fachinformation Entrectinib (Rozlytrek®). Stand: März 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
23. Bayer AG. Fachinformation Larotrectinib (VITRAKVI®). Stand: März 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 02.06.2026]
24. Hegde A, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J, Huang L, Liu S, Hess K, et al. Responsiveness to immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies in RET-aberrant malignancies. *ESMO Open*. 2020;5(5):e000799.
25. Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, Wu J, Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends in Cancer*. 2021;7(12):1074-88.
26. 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 Public Health*. 2004;94(3):361-6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 23, 2026 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 23, 2026;	
Suchfilter	Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selpercatinib.mp.	483
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	498
6	exp randomized controlled trial/	659541
7	controlled clinical trial.pt.	95758
8	(randomized or placebo or randomly).ab.	1265480
9	clinical trials as topic.sh.	207187
10	trial.ti.	362698
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	1764183
12	exp animals/ not humans.sh.	5438672
13	11 not 12	1628490
14	5 and 13	46

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.03.2026	
Zeitsegment	January 2026;	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selpercatinib.mp.	70
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	70

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	24.03.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
	Other terms	
Treffer	39	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	24.03.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Selpercatinib, Retevmo, Retsevmo
	Does not contain any of these terms	
Treffer	9	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	24.03.2026	
Suchstrategie	(Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo)	
Treffer	10	

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	39	39 (Nr. 1 – 39)	0
CTIS	9	9 (Nr. 40 – 48)	0
EU-CTR	10	10 (Nr. 49 – 58)	0
Summe	58	58	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02925234	A Dutch National Study on Behalf of the CPCT to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02925234	A1 andere Population
2.	NCT03155620	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03155620	A5 anderer Studientyp
3.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03157128	A5 anderer Studientyp
4.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03899792	A5 anderer Studientyp
5.	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03906331	A3 andere Vergleichstherapie
6.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03944772	A5 anderer Studientyp
7.	NCT04194944	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04194944	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT04211337	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04211337	A1 andere Population
9.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04268550	A1 andere Population
10.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04280081	A5 anderer Studientyp
11.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04320888	A5 anderer Studientyp
12.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04591431	A1 andere Population
13.	NCT04759911	Neoadjuvant Treatment With Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04759911	A5 anderer Studientyp
14.	NCT04782076	An Open-Label Study to Investigate the Effect of Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04782076	A1 andere Population
15.	NCT04817956	Improving Public Cancer Care by Implementing Precision Medicine in Norway A Multi-cohort Phase 2 Treatment Clinical Study Investigating Efficacy of Approved Drugs Outside Indication in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04817956	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16.	NCT04819100	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib Following Definitive Locoregional Treatment in Participants With Stage IB-IIIa RET Fusion-Positive NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04819100	A1 andere Population
17.	NCT05089019	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Bioequivalence of Selpercatinib Formulations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05089019	A1 andere Population
18.	NCT05136404	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Selpercatinib in 3 Formulations for Pediatric Use. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05136404	A1 andere Population
19.	NCT05324124	An Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Selpercatinib in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05324124	A1 andere Population
20.	NCT05338476	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO-292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338476	A2 andere Intervention
21.	NCT05338489	A 2-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of Itraconazole and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338489	A1 andere Population
22.	NCT05338502	An Open-Label, 3-Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of an H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor on the Single Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338502	A1 andere Population
23.	NCT05338515	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338515	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05364645	A2 andere Intervention
25.	NCT05436912	Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-292 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05436912	A5 anderer Studientyp
26.	NCT05468164	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05468164	A1 andere Population
27.	NCT05469100	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of LOXO-292. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05469100	A5 anderer Studientyp
28.	NCT05469113	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO-292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05469113	A5 anderer Studientyp
29.	NCT05630274	A Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-292 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05630274	A1 andere Population
30.	NCT05630287	A Phase 1, Open-label, Two-part Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion, and the Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-292 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05630287	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	NCT05668962	Restoration of Radioiodine Uptake with Selpercatinib in RET Fusion-Positive Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: a Phase 2 Study Performed in Collaboration with the International Thyroid Oncology Group (ITOG). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05668962	A5 anderer Studientyp
32.	NCT05906836	Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single Dose Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05906836	A5 anderer Studientyp
33.	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06195228	A5 anderer Studientyp
34.	NCT06458036	Selpercatinib to Enhance RAI Avidity in Children, Adolescents, and Young Adults With Newly Diagnosed Differentiated Thyroid Cancers Harboring RET Fusions. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06458036	A5 anderer Studientyp
35.	NCT06532149	ERectile Dysfunctions, gOnadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer (EROS). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06532149	A5 anderer Studientyp
36.	NCT07010393	A Multicenter Prospective-Retrospective Real-World Study Evaluating Conversion-to-Surgery and Survival After Genotype-Matched Neoadjuvant Systemic Therapy in Locally Advanced Thyroid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07010393	A5 anderer Studientyp
37.	NCT07146893	Feasibility Study for Repurposing RET Inhibitors for Treating Cancer Cachexia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07146893	A5 anderer Studientyp
38.	NCT07419932	Biochemical, Radiological and Pathological Responses to Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Thyroid Cancer: A Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07419932	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39.	NCT07485569	Network Pharmacology-based Personalized Drug Repurposing in Thyroid Carcinoma: a Pilot Feasibility Trial. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07485569	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
40.	2023-509152-33-00	A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial). CTIS. 2016. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509152-33-00	A1 andere Population
41.	2023-507702-13-00	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).. CTIS. 2017. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507702-13-00	A5 anderer Studientyp
42.	2023-507703-63-00	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. CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507703-63-00	A5 anderer Studientyp
43.	2023-507678-42-00	J2G-OX-Y001 - 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. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507678-42-00	A3 andere Vergleichstherapie
44.	2023-507894-16-00	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway A multi-cohort phase 2 treatment clinical study investigating efficacy of approved drugs outside indication in patients with advanced cancer. IMPRESS-Norway. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507894-16-00	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45.	2023-506784-33-00	J2G-MC-JZJX: LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-IIIa RET fusion-Positive NSCLC. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506784-33-00	A1 andere Population
46.	2023-506782-56-00	J2G-MC-JZJB: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506782-56-00	A1 andere Population
47.	2023-506783-14-00	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. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506783-14-00	A1 andere Population
48.	2023-510527-29-00	ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510527-29-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
49.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000800-59	A5 anderer Studientyp
50.	2019-000212-28	A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric Patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000212-28	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
51.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	A5 anderer Studientyp
52.	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	A1 andere Population
53.	2019-001978-28	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001978-28	A1 andere Population
54.	2020-005191-35	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-IIIA RET fusion-Positive NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005191-35	A1 andere Population
55.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004390-41	A2 andere Intervention
56.	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: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002319-25	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	2019-004771-40	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004771-40	A1 andere Population
58.	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004414-35	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 4-34 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 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-121

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel Zusammenfassung	A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors (Studie LIBRETTO-121) Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2-Studie, die im Juni 2019 den ersten Patienten einschloss. Ziel der Studie ist es, das Sicherheitsprofil (inklusive DLT) von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen. Zu diesen Tumoren zählen fortgeschrittene solide Tumoren und fortgeschrittene Tumoren des primären zentralen Nervensystems (ZNS). Die Studie gliedert sich in 2 Phasen: • <i>Phase 1 (Dosisescalation, Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium).</i> • <i>Phase 2 (Dosisexpansion, Vorliegen einer aktivierenden RET-Alteration war Einschlusskriterium [z. B. Genfusion und/oder Mutationen; ausgeschlossen waren stille, Leseraster oder Nonsense-Mutationen]).</i> Die Studie ist abgeschlossen. Zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 befanden sich 36 Patienten zwischen 2 und 20 Jahren in der Studie. Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht: <u>Kohorte 1</u> Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (mit Ausnahme von Tumoren des primären ZNS) und messbarer Erkrankung <u>Kohorte 2</u> Patienten mit MTC mit RET-Mutation und messbarer Erkrankung <u>Kohorte 3</u> Patienten mit RET-Fusions-positiven Tumoren des primären ZNS und messbarer Erkrankung <u>Kohorte 4</u> Patienten mit Tumoren mit Alterationen im RET-Gen, welche nicht für die Kohorten 1 bis 3 geeignet sind.
Einleitung		
2	Hintergrund	Alterationen im RET-Gen können Implikationen für die Pathogenese von Krebszellen beim Menschen haben. Eine Aktivierung des RET-Gens ist z. B. durch Gen-Fusionen und/oder Mutationen möglich. Selpercatinib hat sowohl in vivo als auch in vitro starke Aktivität als hochpotenter, selektiver RET-Inhibitor gezeigt. Deshalb wird angenommen, dass Patienten mit soliden Tumoren, die eine Alteration des RET-Gens aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Probanden/Patienten	Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08. November 2024 an 27 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt: Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Korea, Spanien, den USA und dem vereinigten Königreich In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequenziell auf 5 Dosierungsstufen verteilt. In Phase 2 begannen alle Patienten mit der MTD aus Phase 1 (d. h. 92 mg/m² KOF BID) und wurden basierend auf der vorliegenden RET-Alteration und Tumorindikation in die 4 Kohorten eingeteilt. Einschlusskriterien 1. Patienten im Alter von 6 Monaten bis 21 Jahren zum Zeitpunkt des ersten Tages des ersten Zyklus mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden oder primären ZNS-Tumor, der einen Rückfall, eine Progression unter verfügbaren Therapien aufwies oder nicht auf verfügbare Therapien ansprach, und für den keine Standardtherapie oder verfügbare kurative systemische Therapie existiert: a) Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, die eine, nach Einschätzung des Prüfarztes, entstellende Operation oder eine Amputation eines Gliedmaßes benötigen würden, um eine komplette chirurgische Resektion zu erreichen, können ebenfalls eingeschlossen werden. b) In Regionen, in denen ein selektiver RET-Inhibitor zugelassen ist, können Patienten ohne vorherige systemische Therapie eingeschlossen werden. 2. Nachweis einer aktivierenden RET-Genveränderung im Tumor und/oder Blut (Translokation und/oder Mutation, ausgenommen Synonym-, Frameshift- oder Nonsense-Mutationen) durch molekulare Assays (s. Anhang-J für Beispiele von RET-aktivierenden Mutationen) a) Der Nachweis einer RET-Alteration sollte durch ein zertifiziertes Labor mit CLIA, ISO/IEC, CAP oder ähnlicher Zertifizierung gemäß lokalen Richtlinien erfolgen. In Fällen, in welchen diese Zertifizierung nicht eindeutig nachweisbar ist, sollte der Sponsor kontaktiert werden, um die Laborergebnisse zu besprechen. b) Für Patienten mit MTC wird ein positiver Germline-Test als Nachweis einer RET-Mutation akzeptiert. c) Zusätzlich zu RET-Fusions-positiven soliden Tumoren und RET-mutiertem MTC, können nach Zustimmung des Sponsors auch MTC-Syndrom-Spektrum-Karzinome, Karzinomen mit neuroendokrinen Eigenschaften oder nicht eindeutig differenzierte Schilddrüsenkarzinome mit anderen RET-Alterationen eingeschlossen werden. 3. Patienten mit primären ZNS-Tumoren oder zerebralen Metastasen: a) Müssen 7 Tage vor Einschluss in die Studie neurologisch stabil sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Dürfen innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss keine Dosissteigerung von Steroiden benötigen, um ZNS-Symptome zu bewältigen. 4. Bildgebung muss innerhalb von 28 Tagen nach dem ersten Tag des ersten Zyklus stattfinden. Falls Dosierung von Steroidmedikation benötigt wird, muss diese für mindestens 7 Tage vor Bildgebung konstant sein. 5. Histologische Verifizierung von Malignität zur Erstdiagnose oder zum Rückfall, mit Ausnahme von Patienten mit intrinsischen Hirnstammtumoren, Gliomen des optischen Pfads oder Patienten mit pinealen Tumoren und Elevation des CSF (Liquor cerebrospinalis) oder Serum-Tumor-Markern, einschließlich Alpha-Fetoprotein oder Beta-human-chorionic gonadotropin (HCG). 6. Messbare oder nicht-messbare, aber auswertbare, Erkrankung 7. Performance-Scores von mindestens 50 nach Karnofsky (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lansky (für Patienten unter 16 Jahren) 8. Vollständige Erholung (CTCAE-Grad ≤ 2) von akuten toxischen Effekten aller vorangegangener Anti- Tumorchemotherapien a) Myelosuppressive Chemotherapie: Beginn von Selpercatinib darf frühestens 21 Tage nach der letzten Dosis der myelosuppressiven Chemotherapie erfolgen. b) Prüfpräparat oder Antitumorthérapie außer Chemotherapie: Nicht innerhalb der 2 Wochen vor geplantem Start von Selpercatinib oder 2 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer dauert). Komplette Erholung von klinisch relevanter Toxizität muss vorliegen. Vorherige MKI mit Anti-RET-Aktivität sind erlaubt. c) Stammzellinfusion ohne TBI (Total Body Irradiation): Kein Vorliegen von aktivem Transplantat vs. Host und mindestens 56 Tage zwischen dem Start von Selpercatinib und der Transplantation oder Stammzelleninfusion. d) Hämatopoietische Wachstumsfaktoren: Start von Selpercatinib darf frühestens 14 Tage nach der letzten Dosis eines langwirkenden Wachstumsfaktors (z. B. Pegfilgrastim) oder 7 Tage nach der letzten Dosis eines kurzwirkenden Wachstumsfaktors erfolgen. 9. Archivierte oder frische Probe des Tumorgewebes oder frisches Biopsie-Material muss vorliegen. Ist dies nicht der Fall, kann der Patient mit Zustimmung des Sponsors trotzdem eingeschlossen werden. 10. Adäquate Blutwerte a) ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit von Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn b) Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn c) Hb ≥ 9 g/dl ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Erythropoetin für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn 11. Adäquate Leberwerte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		d) ALT und AST $\leq 2,5 \times$ des ULN oder $\leq 5 \times$ ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (wie z. B. Lebermetastasen oder ein primärer Gallentumor); und e) Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN oder $\leq 3 \times$ ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (Patienten mit Morbus Meulengracht können mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen werden). 12. Adäquate Nierenwerte mit einer eGFR ≥ 30 ml/Minute/1,73m² oder maximalem Serum-Kreatin nach Alter und Geschlecht: 13. Patienten sind in der Lage Tabletten zu schlucken und willigen der ambulanten Behandlung, labordiagnostischen Beobachtung sowie den erforderlichen klinischen Visiten ein. 14. Bereitschaft von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, doppelt effektive empfängnisverhütende Methoden während der Behandlung und für einen Monat nach der letzten Dosis des Prüfpräparats zu ergreifen. 15. Der Patient und, für minderjährige Patienten, das Elternteil oder Vormund ist in der Lage vor jeglichen Protokoll-bezogenen Prozeduren die Einverständniserklärung und das Zustimmungsförmular zu verstehen und zu unterschreiben. Ausschlusskriterien 1. Größere Operation innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Tag des ersten Zyklus 2. Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Vorgeschichte eines Myokardinfarktes innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder eine Verlängerung des QT-Intervalls korrigiert für den Puls mittels QTcF >470 ms während des Screenings. Korrektur von vermuteter medikamenteninduzierter QTcF-Verlängerung kann nach Ermessen des Prüfarztes versucht werden, wenn dies sicher ist. 3. Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen oder begleitende schwerwiegende Erkrankung wie Hypertonie oder Diabetes trotz optimaler Behandlung. Ein Screening auf chronische medizinische Zustände ist nicht erforderlich. 4. Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom sowie jegliche medizinische Indikation, welche die gastrointestinale Absorption des Prüfpräparats einschränkt. 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Unkontrollierte Hypotonie oder Hypertonie ($>140/90$ mmHg) 7. Unkontrollierte symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse 8. Unkontrollierte Hyperkalzämie oder Hypokalzämie 9. Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen Bestandteilen des Prüfpräparats, Selpercatinib oder Ora-Sweet[®] SF und OraPlus[®], für Patienten, die eine Suspension von Selpercatinib erhalten werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten Selpercatinib in 28-Tages-Zyklen. In Phase 1 (Dosisescalation) betrug die Startdosis Selpercatinib 92 mg/m² KOF BID, mit einer maximalen Dosis von 160 mg BID. Dies entsprach einer Annäherung an die Dosierung von 160 mg BID bei Erwachsenen. Die Dosisescalation wurde fortgesetzt bis zu 140 mg/m² KOF BID bzw. konnte zweimal reduziert werden bis zu 46 mg/m² KOF BID. Das SRC entschied über die Dosierung für die Phase 2. Diese lag bei 92 mg/m² KOF BID.
5	Ziele	Ziel der Phase 1 der Studie ist es, das Sicherheitsprofil (inklusive DLT) von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen In Phase 2 war das primäre Ziel die Bestimmung der objektiven Ansprechrates bewertet durch ein IRC anhand des bestätigten kompletten oder partiellen Ansprechens. Weitere Studienziele umfassen die Bestimmung des objektiven Ansprechens nach Bewertung durch den Prüfarzt, die Erfassung der Dauer des Ansprechens, der progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der klinischen Nutzenrate. Zudem werden Sicherheitsprofil und Verträglichkeit der Behandlung untersucht.
6	Zielkriterien	Primärer Endpunkt: - Phase 1: - Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib - Phase 2: - ORR durch IRC Sekundäre Endpunkte: - Phase 1: - Pharmakokinetische Parameter - MTD und/oder RP2D und/oder angemessene Dosierung für Phase 2 - Anti-Tumoraktivität - Phase 2 - Objektive Ansprechrates (gemäß Prüfarzt) - Dauer des Ansprechens (gemäß IRC und Prüfarzt) - Bestes Gesamtansprechen - Progressionsfreies Überleben - Gesamtüberleben - Krankheitskontrollrate - Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib - Pharmakokinetische Parameter Explorative Endpunkte: - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung der Serumtumormarker CEA und Calcitonin (nur für MTC-Patienten) • Untersuchung des Zusammenhangs der klinischen Ansprechkategorien und Verbesserungen von patientenberichteten Schmerzen (erfasst mit Wong-Baker Faces Scale) • Untersuchung des Zusammenhangs der klinischen Ansprechkategorien mit Verbesserungen von HRQoL (erfasst mit PedsQL Core) • Veränderung von patientenberichteten Schmerzen und HRQoL von Baseline • Charakterisierung der RET-Fusionen und -Mutationen mittels molekularer Tests, einschließlich NGS von Tumorbiopsien und frei zirkulierender DNA • Veränderungen des molekularen Tumorstatus in Tumorbiopsien und frei zirkulierender DNA • Anzahl an Patienten mit mutmaßlichem Pre-Treatment Operationsplan und tatsächlichem Post-Treatment Ansatz, mit Fokus auf funktionellen und kosmetischen Outcomes.
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Phase 1: • Für eine Kohorte werden mindestens 3 Patienten benötigt, um die MTD/RP2D von Selpercatinib zu bestimmen. In Phase 1 der Studie LIBRETTO 121 wurde eine Dosisescalation gemäß Rolling-6 Schema durchgeführt [6]: Jeweils drei bis sechs Patienten werden in jede der vier Kohorten eingeschlossen. Die genaue Zahl der Patienten hängt dabei vom beobachteten Sicherheitsprofil des Prüfpräparats ab. Zu Beginn werden mindestens drei Patienten pro Kohorte eingeschlossen, was auf sechs Patienten erweitert werden kann, sobald die DLT-Rate 30% erreicht. • Wenn ein Zentrum einen Patienten mit RET-Alteration identifiziert, kann dieser Patient mit der Zustimmung des Sponsors in eine vorherige Kohorte, welche als sicher eingestuft wurde, eingeschlossen werden. Wenn ein Patient mit RET-Alteration identifiziert wird, nachdem bereits 6 Patienten in Kohorte 1 eingeschlossen wurden, wird der Patient der Dosierungsstufe -1 zugeordnet und kann, nach der Freigabe der Stufe 1, zu dieser aufsteigen. • Patienten, die 7 oder mehr Tage in Zyklus 1 verpassen, ohne dass dies mit der Toxizität des Prüfpräparats zusammenhängt, werden aufgrund von inadäquater Exposition ersetzt. Phase 2: • Die Anzahl an Patienten für jede Kohorte war maßgeblich von der Durchführbarkeit bestimmt, da fortgeschrittene Tumore mit RET-Alteration sehr selten bei Patienten im Alter bis zu 21 Jahren auftreten. • In jede der Kohorten sollten 10 bis 20 Patienten eingeschlossen werden, mit der Annahme von jeweils mindestens 5 Patienten in den Altersgruppen von 2 bis 12 Jahren und 12 bis 18 Jahren. Die Seltenheit der Erkrankung wurde bei der Planung der Kohorten berücksichtigt. • Kohorten 1 bis 3: Geschätzte Fallzahl n=20 basierend auf einer Annahme einer wahren ORR von $\geq 50\%$ (Power=75% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 20\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung (einarmige Studie).
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Datenschnitte: 13. Januar 2023: erster Datenschnitt der Studie (erster Interims-CSR vom 17. Mai 2023) 08. November 2024: finaler Datenschnitt der Studie (finaler CSR vom 07. April 2025) Analyse-Populationen: - Enrolled: Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben. - Safety: Alle Patienten aus der Enrolled-Population, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben. Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte: - Die Sicherheitsanalysen basierten auf dem Safety Analysis Set, welches alle eingeschlossenen Patienten beinhaltete, die eine oder mehr Dosen von Selpercatinib erhalten haben. - Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anderweitig beschrieben, auf dem Safety Analysis Set.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08. November 2024 befanden sich 36 Patienten zwischen 2 und 20 Jahren mit RET-alterierten soliden Tumoren in der Studie. Die 36 Patienten teilten sich auf in: 15 Patienten mit RET-Fusions-positiven PTC 14 Patienten mit MTC, davon 14 Patienten mit RET-Mutation und 1 Patient mit RET-Fusion 6 Patienten mit RET-alterierten soliden Tumoren (ohne Schilddrüsenkarzinom), davon 3 Patienten mit RET-Fusion Zum Zeitpunkt der Einreichung hatte eine Patientin mit PTC die Studie aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen. Auf eine Darstellung des Patientenflusses als Flow-Chart wird aufgrund der geringen Patientenzahlen verzichtet.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient erhielt am 13. Juni 2019 die erste Dosis des Prüfpräparats. Die Studie ist mit dem finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 abgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; BID: Zweimal täglich; CAP: College of American Pathologists; CEA: Carcinoembryonales Antigen; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendment; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DLT: Dosis limitierende Toxizitäten; DNA: Desoxyribonukleinsäure; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; HCG: Human-Chorionic Gonadotropin; HRQoL: Health-related quality of life; IEC: Independent Ethics Committee; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; ISO: International Organization for Standardization; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m ² : Quadratmeter; MKI: Multikinaseinhibitor; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; ms: Millisekunde; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Objektive Ansprechrage; PK: Pharmakokinetik; PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom; QTcF: QT Correct Fridericia's Formel; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RET: Rearranged During Transfection; SRC: Safety Review Committee; TBI: Total Body Irradiation; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem a: Nach TREND Statement [26]		

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

Auf eine Darstellung des Patientenflusses als Flow-Chart wird aufgrund der geringen Patientenzahlen verzichtet. Eine Beschreibung der Patientenzahlen befindet sich in Tabelle 4-34.

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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 beziehungsweise 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:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**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:

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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: Ergebnissteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.*

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- 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 in der Regel 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:
