

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 C

*Fortgeschrittene RET-Fusions-positive
Schilddrüsenkarzinome*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
4.2 Methodik.....	47
4.2.1 Fragestellung.....	47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	62
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	77
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	90
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	95
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	97

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	97
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	97
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	97
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	98
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	98
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	101
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	101
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	102
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	102
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	103
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	104
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	105
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	110
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	134
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	135
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	139
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	143
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	151
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	188
4.3.2.3.3.6	Sicherheit: UE – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	215

4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	227
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	227
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	228
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	228
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	229
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	239
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	239
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	239
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	240
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	240
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	240
4.6	Referenzliste.....	242
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		247
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		251
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		254
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		255
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		281
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		302
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zu Startdosis nach Körpergewicht, Begleitmedikation, nachfolgenden Anti-Tumortherapien, Behandlung und Studienverteilung sowie Dosismodifikation.....		315
Anhang 4-H: Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30– weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)		327
Anhang 4-I: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)		328
Anhang 4-J: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)		442
Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....		529
Anhang 4-L: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 – LIBRETTO-001		530

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	34
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	36
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	38
Tabelle 4-4: Übersicht Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	48
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	51
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	54
Tabelle 4-7: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001.....	64
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	96
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	96
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	99
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	99
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	100
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	102
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	102
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	103
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-36: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121) ..	110
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	126
Tabelle 4-40: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	130

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	134
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	135
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	136
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	136
Tabelle 4-46: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	139
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	140
Tabelle 4-48: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	140
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	143
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	145
Tabelle 4-51: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	146
Tabelle 4-52: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	146
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	147
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	149
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	151
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	152
Tabelle 4-57: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	153

Tabelle 4-58: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	154
Tabelle 4-59: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik	155
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	157
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	161
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	165
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	169
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	173
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	177
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	181
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	185

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	188
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	189
Tabelle 4-70: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores	190
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	192
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	196
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	200
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	204
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	208
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	212
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	215
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	216
Tabelle 4-79: Ergebnisse für jegliche UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	217

Tabelle 4-80: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit.....	218
Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	219
Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	220
Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwerwiegende UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	222
Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	223
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	224
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	231
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	239
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001	281
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-121	294
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001	303
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-121	306
Tabelle 4-92 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	315
Tabelle 4-93 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	315
Tabelle 4-94 (Anhang): Nachfolgenden Anti-Tumorthapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	324
Tabelle 4-95 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	324

Tabelle 4-96 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	326
Tabelle 4-97 (Anhang): Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	327
Tabelle 4-98 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	328
Tabelle 4-99 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	335
Tabelle 4-100 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	341
Tabelle 4-101 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	347
Tabelle 4-102 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	353
Tabelle 4-103 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	359
Tabelle 4-104 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	365
Tabelle 4-105 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	371
Tabelle 4-106 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	393

Tabelle 4-107 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	394
Tabelle 4-108 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	395
Tabelle 4-109 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	396
Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	397
Tabelle 4-111 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	398
Tabelle 4-112 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	399
Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	400
Tabelle 4-114 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	417
Tabelle 4-115 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	418

Tabelle 4-116 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	419
Tabelle 4-117 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	420
Tabelle 4-118 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	421
Tabelle 4-119 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	422
Tabelle 4-120 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	423
Tabelle 4-121 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	424
Tabelle 4-122 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	425
Tabelle 4-123 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	428
Tabelle 4-124 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	430
Tabelle 4-125 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	432
Tabelle 4-126 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	434
Tabelle 4-127 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	436
Tabelle 4-128 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	438
Tabelle 4-129 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	440
Tabelle 4-130 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	442
Tabelle 4-131 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	449
Tabelle 4-132 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	455
Tabelle 4-133 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	461
Tabelle 4-134 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	467
Tabelle 4-135 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	473
Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen	

anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	491
Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	492
Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	493
Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	494
Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	495
Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	496
Tabelle 4-142 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Globaler Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	509
Tabelle 4-143 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	510
Tabelle 4-144 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	511
Tabelle 4-145 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand	

des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	512
Tabelle 4-146 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	513
Tabelle 4-147 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	514
Tabelle 4-148 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	515
Tabelle 4-149 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	518
Tabelle 4-150 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	520
Tabelle 4-151 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	522
Tabelle 4-152 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	524
Tabelle 4-153 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	526
Tabelle 4-154 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für jegliche UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	529
Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse für UE bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A	529

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel n: Anzahl der Patienten mit Ereignis	84
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel n: Anzahl der Patienten mit Ereignis	107
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	138
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	142
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	149
Abbildung 4-6: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	158
Abbildung 4-7: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	159
Abbildung 4-8: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	162
Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	163
Abbildung 4-10: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	166
Abbildung 4-11: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	167
Abbildung 4-12: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von	

10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 170

Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 171

Abbildung 4-14: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 174

Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 175

Abbildung 4-16: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 178

Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 179

Abbildung 4-18: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 182

Abbildung 4-19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 183

Abbildung 4-20: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 186

Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 187

Abbildung 4-22: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 193

Abbildung 4-23: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –

Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	194
Abbildung 4-24: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	197
Abbildung 4-25: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	198
Abbildung 4-26: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	201
Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	202
Abbildung 4-28: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	205
Abbildung 4-29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	206
Abbildung 4-30: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	209
Abbildung 4-31: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	210
Abbildung 4-32: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	213
Abbildung 4-33: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	214
Abbildung 4-34 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Teilpopulation A	293

Abbildung 4-35 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	377
Abbildung 4-36 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	378
Abbildung 4-37 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	379
Abbildung 4-38 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	380
Abbildung 4-39 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	381
Abbildung 4-40 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	382
Abbildung 4-41 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	383
Abbildung 4-42 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	384
Abbildung 4-43 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	385

Abbildung 4-44 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	386
Abbildung 4-45 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	387
Abbildung 4-46 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	388
Abbildung 4-47 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	389
Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	390
Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	391
Abbildung 4-50 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	392
Abbildung 4-51 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	401
Abbildung 4-52 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	402

Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	403
Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	404
Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	405
Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	406
Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	407
Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	408
Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	409
Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	410
Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	411

Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	412
Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	413
Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	414
Abbildung 4-65 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	415
Abbildung 4-66 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	416
Abbildung 4-67 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	479
Abbildung 4-68 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	480
Abbildung 4-69 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	481
Abbildung 4-70 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	482

Abbildung 4-71 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	483
Abbildung 4-72 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	484
Abbildung 4-73 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	485
Abbildung 4-74 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	486
Abbildung 4-75 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	487
Abbildung 4-76 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	488
Abbildung 4-77 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	489
Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	490
Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	497

Abbildung 4-80 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	498
Abbildung 4-81 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	499
Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	500
Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	501
Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	502
Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	503
Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	504
Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	505
Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A	506

Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 507

Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A 508

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartataminotransferase
BID	Zweimal täglich (Bis In Die)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BSC	Best Supportive Care
CAP	College of American Pathologists
CCDC	Coiled Coil Domain Containing
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cfDNA	Circulating Free Tumor DNA
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
COA	Coenzym-A
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450 und Subtypen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLT	Dosis-limitierenden Toxizitäten (Dose Limiting Toxicities)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EoT	Visite zum Ende der Behandlung (End of Treatment)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Arzneimittelbehörde der vereinigten Staaten von Amerika (Food and Drug Administration)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
h	Stunde (Hour)
H ₂ -Rezeptor	Histamin-H ₂ -Rezeptor
Hb	Hämoglobin
HCG	Human-Chorionic Gonadotropin
HRQoL	Health-related quality of life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IPRC	Independent Pathology Review Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee)
ISO	International Organization for Standardization
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LPS	Lansky Performance Status
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
min	Minimum
MKI	Multikinaseinhibitor
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medulary Thyroid Cancer)
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
N ^c	Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragenbogen
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
Q	Quartil
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QT-Intervall	Elektrokardiogramm-Parameter
QTcF	QT correct Fridericia's Formel
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
SAG	Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD*	SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SRC	Safety Review Committee
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TBI	Total Body Irradation
TC	Schilddrüsenkarzinom (Thyroid Cancer)
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
ULN	Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Z	Zyklus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist).

Das sich aus einer Indikationserweiterung ergebende Anwendungsgebiet wurde für die erneute Nutzenbewertung unter Berücksichtigung des Beratungsgesprächs vom 13. Juli 2022 sowie des vorherigen Dossiers in vier Teilpopulationen unterteilt und es wurden entsprechende ZVT definiert:

A Erstlinientherapie

- 1) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom (im Folgenden Teilpopulation A1)

ZVT: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib und Best Supportive Care, unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes

- 2) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom (im Folgenden Teilpopulation A2)

ZVT: Sorafenib oder Lenvatinib

- 3) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom (im Folgenden Teilpopulation A3)

ZVT: Best Supportive Care

- ##### B Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (im Folgenden Teilpopulation B)

ZVT: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib und Lenvatinib und Best Supportive Care, unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Für alle Teilpopulationen wird davon ausgegangen, dass eine Radiojodtherapie nicht (mehr) angezeigt ist.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib ist hauptsächlich die durch die Indikationserweiterung neu begründete Teilpopulation A der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ohne vorangegangene Therapie (Erstlinienbehandlung). Für Erwachsene der Teilpopulation B (Patienten, die bereits mit Sorafenib und Lenvatinib vorbehandelt wurden), liegt ein Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)-Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-108) erörterte, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren, die noch nicht Teil des bestehenden Beschlusses waren, durch die Studie LIBRETTO-121 keine zusätzlichen relevanten Daten vorliegen, werden im vorliegenden Dossier lediglich aktualisierte Daten vorbehandelter Patienten der Studie LIBRETTO-001 ergänzend dargestellt (siehe 0).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit vorgenommen.

Datenquellen

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach weiteren Untersuchungen wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library

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

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib wurden die in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

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

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Teilpopulation A: ohne vorangegangene Therapie Teilpopulation A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib - Lenvatinib und - BSC unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes Teilpopulation A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib: Sorafenib oder Lenvatinib Teilpopulation A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:	A3 Abweichende Vergleichstherapie

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		<p>BSC</p> <p>Teilpopulation B: Mit vorangegangener Therapie</p> <p>B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC <p>unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</p>	
4	Endpunkte	<p>E4</p> <p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	<p>A4</p> <p>Keine patientenrelevanten Endpunkte</p>
5	Studientyp	<p>E5</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien</p>	<p>A5</p> <p>Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind</p>
6	Studiendauer	<p>E6</p> <p>Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert</p>	<p>A6</p> <p>Nicht zutreffend</p>

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
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			

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

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

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 Keine Einschränkung
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	E5 Interventionsstudien	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RET: Rearranged During Transfection			

Die in diesem Dossier dargestellte Evidenz zu Selpercatinib basiert auf den Zulassungsstudien LIBRETTO-001 (LOXO-RET-17001: A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation; J2G-OX-JZJA; NCT03157128; EUCTR 2017-000800-59 und LIBRETTO-121 (LOXO-RET-18036: 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; J2G-OX-JZJJ; NCT03899792; EUCTR 2019-000212-28). Die Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sind internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studien.

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

Die Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sind internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studien der Phase 1/2, die nach § 11 (3) des zweiten Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen sind. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials nicht angezeigt. Die Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 stellen die beste verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung von Selpercatinib dar.

In die Studie LIBRETTO-001 wurde neben Patienten in deutschen Zentren auch Patienten aus Zentren in mehreren europäischen Ländern eingeschlossen (Dänemark, Frankreich, Italien, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich). Auch die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische Studie mit Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien sowie einem großen Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

LIBRETTO-001

In der Studie LIBRETTO-001 sind in der relevanten Teilpopulation A (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ohne vorangegangene Therapie) zwei Drittel der Patienten des Safety Analysis Sets Männer, mehr als 77% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 53 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als 55% der Patienten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 und knapp 39% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; ein Patient weist zu Studienbeginn einen ECOG Performance Status von 2 auf.

Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 48 Monaten. Alle Patienten hatten zu Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung und waren refraktär auf eine Behandlung mit Radiojodtherapie. Alle Patienten wiesen eine RET-Fusion auf, am häufigsten war die Fusion Coiled Coil Domain Containing (CCDC) 6 mit einem Anteil von etwa 61%.

Die nachfolgende Tabelle 4-3 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse der Studie LIBRETTO-001 zusammen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	100,0 [100,0; 100,0]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	92,3 [56,6; 98,9]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [19,32; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	92,9 [59,1; 99,0]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	83,6 [48,0; 95,7]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates (CR+PR), n (%) [95%-KI]	15 (93,8) [69,8; 99,8]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^a	NE [19,38; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) (min; max) ^a	1,84 (1,41; 7,16)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b	
Fatigue (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	5 (35,7)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Schmerzen (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	5 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Übelkeit und Erbrechen (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Dyspnoe (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Schlaflosigkeit (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Appetitverlust (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	0 (0,0)
Verstopfung (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Diarrhö (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^b	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Physische Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Emotionale Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Rollenfunktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Kognitive Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Soziale Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Sicherheit	(N=18)
UE (Gesamtraten)	
UE, n (%)	18 (100)
CTCAE-Grad <3, n (%)	8 (44,4)
CTCAE-Grad ≥3, n (%)	10 (55,6)
Schwerwiegende UE	4 (22,2)
Behandlungsabbruch aufgrund UE, n (%)	0 (0,0)
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener ^c UE	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	3 (16,7)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	10 (55,6)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (5,6)
Hypertonie, n (%)	10 (55,6)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	4 (22,2)
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; MID: Kleinster relevanter Unterschied; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Bezogen auf die Responder b: MID von 10 Punkten c: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende UE; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.</p>	

Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom.

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 100% [95%-Konfidenzintervall (KI): 100,0; 100,0] und die 24-Monats-Überlebensrate 92,3% [95%-KI: 56,6; 98,9]. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. Insbesondere in der vorliegenden Situation – einem Tumor mit vergleichsweise hoher Überlebensrate und Behandlung mit einer potenten zielgerichteten Therapie – kommt für die Bewertung des Therapieerfolgs von zielgerichteten Therapien dem progressionsfreien Überleben besondere Bedeutung zu. In der Zeit ohne Progress kann sich zudem der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben war bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht [95%-KI: 19,32; nicht schätzbar (NE)]. Die 12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 83,6% [95%-KI: 48,0; 95,7].

Tumoransprechen

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

Die ORR (komplettes Ansprechen [CR] + partielles Ansprechen [PR]) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 93,8% [95%-KI: 69,8; 99,8].

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht [95%-KI: 19,38; NE]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug bei den Respondern 1,84 Monate (min; max: 1,41; 7,16).

Insgesamt zeigte sich für die Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Tumoransprechrates. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib gemessen an der Dauer des Ansprechens war langanhaltend.

Symptomatik

Als weitere Komponente für die Endpunktdimension Morbidität stehen die Ergebnisse der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) zur Verfügung. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens zeigen eine Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führte. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zum globalen Gesundheitsstatus sowie zu den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen, dass es trotz der Schwere der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionsskalen kommt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf den globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verzichtet.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms ohne vorherige systemische Therapie ist in Anbetracht des Stadiums der Erkrankung als günstig zu bezeichnen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Teilpopulationen (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) und in den anderen bislang untersuchten Anwendungsgebieten (medulläres Schilddrüsenkarzinom und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 18 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom wider. Die zwei häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) unabhängig vom Schweregrad nach Systemorganklasse (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es hatten 10 Patienten (55,6%) ein UE vom CTCAE-Grad (≥ 3) und bei 4 Patienten (22,2%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund UE ab.

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

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (AESI) „Aspartataminotransferase (AST) bzw. Alaninaminotransferase (ALT) erhöht“ trat bei lediglich 16,7% der Patienten auf (3 Patienten), bei 2 Patienten waren die Beschwerden mild oder moderat, bei einem Patienten waren sie schwer. Bei keinem der Patienten war das AESI schwerwiegend und es kam zu keinem Behandlungsabbruch aufgrund des AESI. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel.

Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt, AESI)

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber (55,6%; 10 Patienten). Diese war bei den meisten Patienten (44,4%, 8 Patienten) von milder oder moderater Ausprägung. Bei zwei Patienten (11,1%) war die Ausprägung schwer, nur ein Patient hatte ein schwerwiegendes Ereignis. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund dieses AESI ab.

Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen-Spiegel waren Strategien zur Dosismodifikation effektiv bei der Behandlung einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit im Rahmen der Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich lediglich bei einem Patienten (5,6%), dessen Ausprägung der Reaktion mild oder moderat war.

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 10 Patienten (55,6%). Dabei trat die Ausprägung mild oder moderat (33,3%, 6 Patienten) etwas häufiger auf als die schwere Hypertonie (22,2%, 4 Patienten). Es trat bei keinem der Patienten eine schwerwiegende Hypertonie auf, und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund von Hypertonie.

Eine durch antiangiogene Therapie bedingte Hypertonie kann einfach und effektiv mit einer medikamentösen Therapie kontrolliert werden.

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des Elektrokardiogramm-Parameters (QT-Intervall) trat bei 4 Patienten (22,2%) auf. Bei 3 Patienten (16,7%) war die Verlängerung des QT-Intervalls von milder oder moderater, bei einem Patienten von schwerer Ausprägung. Weder schwerwiegende Ereignisse noch Behandlungsabbrüche aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls traten auf.

In der **Gesamtschau** lässt sich feststellen, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind, trotz der längeren medianen Behandlungsdauer und der größeren Anzahl behandelter Patienten. Selpercatinib ist durch leicht zu identifizierende UE gekennzeichnet, die in der Regel niedriggradig sowie gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-001 gut vertragen. Dies ist insbesondere ersichtlich durch lediglich vereinzelte Abbrüche in der Studie, die zudem nicht therapiebedingt waren.

Zusammenfassend lässt sich zum bisherigen Zeitpunkt bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom mit Selpercatinib eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil feststellen. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 untermauern die im

vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

LIBRETTO-121

Bis zum 13. Januar 2023 befanden sich 10 Jugendliche zwischen 12 und 21 Jahren mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Studie LIBRETTO-121. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatte kein Patient die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von UE abgebrochen, und es befanden sich bis auf einen Patienten noch alle Patienten unter Behandlung im Rahmen der Studie. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 18 Jahre alt, von denen wiederum ein Patient mit Sorafenib und Lenvatinib vorbehandelt war und somit nicht zur Teilpopulation A gehört. Daher werden im Folgenden vorrangig die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren berichtet.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war kein Patient verstorben. Von den Patienten zwischen 12 und 17 Jahren wiesen 4 Patienten eine messbare Erkrankung zur Baseline auf. Davon konnten drei ein partielles Tumoransprechen und ein Patient ein komplettes Ansprechen erreichen. Die objektive Ansprechrates ist somit vergleichbar mit der der erwachsenen Patienten in der Studie LIBRETTO-001. Bei keinem Patienten trat eine Krankheitsprogression auf. Bei allen Patienten traten UE leichten Schweregrades auf, drei Patienten hatten ein UE vom CTCAE-Grad (≥ 3). Alle Patienten zwischen 12 und 17 Jahren befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung und es traten keine Abbrüche auf. Eine Patientin in der Studie LIBRETTO-121, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 18 Jahre alt und zudem mit Lenvatinib und Sorafenib vorbehandelt war, brach die Behandlung aufgrund von Schwangerschaft ab.

Insgesamt lässt sich zum bisherigen Zeitpunkt bei der Behandlung von Patienten im Alter bis 17 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) mit RET-Alteration eine mit Erwachsenen vergleichbar gute Wirksamkeit bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil feststellen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC). In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit 2,3-8,7% angegeben. Für die Behandlung von Radiojod-refraktären RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränken sich die Therapiemöglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit Multikinaseinhibitoren (MKI), da Chemotherapien nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. MKI hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinase, jedoch nicht selektiv die RET-Kinase. Sie weisen aufgrund ihrer mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf und haben damit einhergehend erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten zur Folge. Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten mit schlechterer Prognose als diejenigen ohne RET-Alteration. Die Effektivität der MKI, deren Wirksamkeit nicht explizit

an Tumoren mit RET-Alteration getestet wurde, ist daher für diese Entität nicht vollständig erwiesen.

Zusammenfassend besteht für fortgeschrittene RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern bzw. eine spezifische Therapieoption für Patienten mit RET-Fusion in der Erstlinie zu schaffen und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie, der hochselektiv die Genprodukte einer genetisch veränderten RET-Kinase inhibiert. Selpercatinib ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion in der Europäischen Union (EU) und stellt für die vorbehandelten Patienten bereits eine etablierte Therapieoption dar. Internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen und Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie auch bereits aufgenommen.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine 12-Monats-Überlebensrate von 100%. Auch die 24-Monats-Überlebensrate von 92,3% bewegte sich auf einem sehr hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum dargestellten Datenschnitt noch nicht erreicht. Zudem verdeutlicht die sehr hohe Rate des progressionsfreien Überlebens nach 12 und 24 Monaten (92,9% zu 12 Monaten und 83,6% zu 24 Monaten) die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile der Behandlung mit Selpercatinib spiegeln sich auch in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (93,8%) wider. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate durch einen langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt. Daten aus der Interimsanalyse der Studie LIBRETTO-121 deuten auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Selpercatinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren hin.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, die auftretenden UE sind gut monitorierbar und im Allgemeinen beherrschbar. In der Studie LIBRETTO-001 sowie in der Studie LIBRETTO-121 brach kein Patient des vorliegenden Anwendungsgebiets die Behandlung aufgrund von UE ab. Generell ist das Sicherheitsprofil von Selpercatinib über die untersuchten Anwendungsgebiete (bisher insgesamt über 900 Patienten mehrerer Indikationen und Therapielinien im Rahmen klinischer Studien, u. a. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg günstig und zeichnet sich durch geringe Therapieabbruchraten aus.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion und der Tatsache, dass bisherige Therapiealternativen ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, in der Erstlinie ein

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen beansprucht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom (1).

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

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

Tabelle 4-4: Übersicht Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom

Teilpopulationen ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}	Beschreibung der Population	Darstellung im Dossier ^d
Teilpopulation A: Ohne vorangegangene Therapie			
A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Erstlinie behandelt werden. Diese Patientenpopulation war bisher nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung. Es handelt sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation A für die Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. Die Studie LIBRETTO-001 ist für Erwachsene dieser Patientenpopulation die pivotale Studie. Für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren ist darüber hinaus die Studie LIBRETTO-121 relevant. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier erfolgt für diese Teilpopulation.	Abschnitt 4.3.2.3 Anhang 4-G
A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	- Sorafenib oder - Lenvatinib		
A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	- BSC		
Teilpopulation B: Mit vorangegangener Therapie			
B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib behandelt wurden. Für erwachsene Patienten wurde bereits die Nutzenbewertung des G-BA basierend auf den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 veröffentlicht, mit entsprechender Beschlussfassung am 02. September 2021 (3). Im vorliegenden Dossier wird geprüft, ob für die bereits bewerteten Teilpopulationen aktuellere nutzenbewertungsrelevante Evidenz vorliegt als jene, welche bereits im Dossier vom 12. März 2021 dargestellt wurde.	Anhang 4-G

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

Teilpopulationen ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}	Beschreibung der Population	Darstellung im Dossier ^d
		Für die neu hinzugekommenen vorbehandelten jugendlichen Patienten ab 12 Jahren ist darüber hinaus die Studie LIBRETTO-121 relevant. ^e	
<p>BSC: Best Supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Für alle Teilpopulationen wird angenommen, dass eine Radiojodtherapie nicht (mehr) angezeigt ist.</p> <p>b: Für die Population A basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 13. Juli 2022 mit eigenen Ergänzungen.</p> <p>c: Für die Population B basiert die ZVT auf dem G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021 (3) mit eigenen Ergänzungen (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1).</p> <p>d: Der finale Datenschnitt der Studie LIBRETTO-001 vom 13. Januar 2023 wird in der vorgelegten Nutzenbewertung in 0 ergänzt.</p> <p>e: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zum 13. Januar 2023 befand sich lediglich ein mit Lenvatinib und Sorafenib vorbehandelter Patient mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom in der Studie LIBRETTO-121, welcher zu Studieneinschluss bereits 20 Jahre alt war.</p>			

Gegenstand der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib ist hauptsächlich die durch die Indikationserweiterung neu begründete Teilpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ohne vorangegangene Therapie (Erstlinienbehandlung). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib erfolgt daher im vorliegenden Dossier vornehmlich für die in Tabelle 4-4 aufgeführte, noch nicht bewertete Teilpopulation A. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert. Für die im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung bereits bewerteten Teilpopulation laut Tabelle 4-4 werden ergänzend die Daten des neuesten Datenschnitts der Studie LIBRETTO-001 in 0 dargestellt. Für die Studie LIBRETTO-121 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokuments ein Interims-Studienbericht (CSR) vor. Das Studiendesign wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben. Die Ergebnisse der Interimsanalyse lassen auf eine mit Erwachsenen vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren schließen. Auf eine umfassende Darstellung in Abschnitt 4.3 wird verzichtet und die vorliegenden Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2 zusammengefasst.

Die Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 stellen derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom dar.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Studien mit Selpercatinib

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

Auswahl randomisierter kontrollierter Studien

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

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Teilpopulation A: ohne vorangegangene Therapie Teilpopulation A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes. Teilpopulation A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib: Sorafenib oder Lenvatinib	A3 Abweichende Vergleichstherapie

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	<p>Teilpopulation A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:</p> <p>BSC</p> <p>Teilpopulation B: Mit vorangegangener Therapie</p> <p>B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC <p>unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</p>	
4 Endpunkte	<p>E4</p> <p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	<p>A4</p> <p>Keine patientenrelevanten Endpunkte</p>
5 Studientyp	<p>E5</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien</p>	<p>A5</p> <p>Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind</p>
6 Studiendauer	<p>E6</p> <p>Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert</p>	<p>A6</p> <p>Nicht zutreffend</p>

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
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			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Population Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom beinhaltet (1).

Intervention

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

Vergleichstherapie

Die ZVT für das betrachtete Anwendungsgebiet ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Beratungsanforderung 2022-B-108) am 13. Juli 2022 sowie dem G-BA-Beschluss zur vorangegangenen Nutzenbewertung vom 02. September 2021 und eigenen Ergänzungen (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.1) (2, 3).

Die ZVT für die jeweiligen Teilpopulationen werden in Tabelle 4-4 berichtet. Es wurden nur solche Studien als adäquat gewertet, in denen die jeweiligen Arzneimittel zulassungskonform angewendet wurden.

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (4).

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

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

Studiendesign

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

Studiendauer

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

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Auswahl weiterer Untersuchungen mit Selpercatinib

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

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 Keine Einschränkung
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	E5 Interventionsstudien	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RET: Rearranged During Transfection			

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde eine weitere Recherche ohne Einschränkung auf RCT und Vergleichstherapie durchgeführt, um die bestmögliche Evidenz von Selpercatinib zu identifizieren. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen hierbei der Suche nach RCT, jedoch ohne die Einschränkung des Studiendesigns auf RCT, sondern lediglich auf Interventionsstudien, und ohne Einschränkung der Vergleichstherapie. Beobachtungs-, Registerstudien, retrospektive Analysen, Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach weiteren Untersuchungen wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Aufgrund der geringen Trefferzahlen wurde bei der Suche nach RCT und bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf die Verwendung von Blöcken für das Anwendungsgebiet und den Studientyp verzichtet. Auf eine Einschränkung der

Vergleichstherapie bei weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da auch nicht vergleichende Studien in Betracht gezogen wurden.

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 04. April 2024 durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR, das Clinical Data Suchportal der EMA sowie das AMIce. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurden für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel folgende Suchbegriffe verwendet:

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

Die Suche erfolgte am 04. April 2024 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A.

Die Suche in Clinical Data (Suchportal der EMA) und im AMIce nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 04. April 2024 statt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 04. April 2024 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.

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 wird auf Studienebene untersucht. Hierzu werden die Angaben aus dem Studienprotokoll (CSP), dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem CSR miteinander verglichen (5-10).

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da sich die vorliegende frühe Nutzenbewertung auf eine einarmige Studie beschränkt, umfasst die Untersuchung des Verzerrungspotenzials lediglich folgende Punkte:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Adäquate Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial grundsätzlich als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Da es sich bei den Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 um nicht-kontrollierte, einarmige Studien handelt, wird auf die Einstufung des Verzerrungspotenzials verzichtet. Die einzelnen Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene werden kommentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Im Folgenden werden die in Abschnitt 4.3.2.3 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierten Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben des jeweiligen SAP, CSP und CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben (5-10).

Informationen zu den eingeschlossenen Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) Statements in Anhang 4-E beschrieben.

Der Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 wird gemäß des TREND-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt. Für die Studie LIBRETTO-121 wird aufgrund niedriger Patientenzahlen auf die Darstellung des Patientenflusses in einem Flow-Chart verzichtet.

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

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

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

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

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Die für die Nutzenbewertung von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom als relevant identifizierten Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 werden bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

LIBRETTO-001

Zur Charakterisierung der untersuchten und maßgeblich bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden für die Studie LIBRETTO-001 folgende demografische und krankheitsspezifische Daten berichtet (5, 6):

Demografische Daten und Baseline Charakteristika

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Altersgruppen
- Alter in Jahren
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Gewicht nach Kategorie
- ECOG Performance Status

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline*Erkrankungshistorie*

- Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose
- Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten
- Metastasierte Erkrankung zu Baseline

Vortherapien

- Vorherige systemische Therapie
- Art der vorherigen systemischen Therapeutika
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien
- Vorherige Strahlentherapie
- Vorherige krebsbedingte Operation

RET-Status

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

Krankheitscharakteristika zu Baseline

- Messbare Erkrankung
- Tumorlast in Millimeter (mm)
- Symptome und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden für die Studie LIBRETTO-001 die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	Ja	Ja	Ja	Ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Zielgröße				
Endpunkt				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus/ Funktionalität ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Jegliche SUE				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle UE nach AESI ^d , SOC und PT ^e				•
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrate (gesamt), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt) und die Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p>b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline, die Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus.</p> <p>d: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche), Hypertonie, Überempfindlichkeit, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert</p> <p>e: UE nach SOC und PT werden in 0 dargestellt.</p>				

LIBRETTO-121

Für die Studie LIBRETTO-121 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers ein Interims-CSR vor. Zur Charakterisierung der untersuchten und maßgeblich bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden demografische und krankheitsspezifische Daten sowie ausgewählte patientenrelevante Endpunkte narrativ beschrieben (8). Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen) sowie deskriptive Daten zur Sicherheit werden in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend berichtet.

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

Mortalität – Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird in den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.

Das Gesamtüberleben wird im Phase 2 Teil der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 jeweils als sekundärer Endpunkt erfasst.

Weitere Details zur Auswertung des Gesamtüberlebens finden sich in Tabelle 4-43.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom.

Das durch den Endpunkt dokumentierte Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen.

Das Gesamtüberleben wird vom G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt anerkannt (4), gemäß der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels zudem belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt (11).

Morbidität –progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird in den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wird der Krankheitsprogress durch ein Unabhängiges Expertenkomitee (IRC) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, (Version 1.1) bestimmt (12).

Das progressionsfreie Überleben ist für den Phase 2 Teil der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 jeweils ein sekundärer Endpunkt.

Weitere Details zur Auswertung des progressionsfreien Überlebens finden sich in Tabelle 4-46.

In einer in England durchgeführten Querschnittsbefragung antwortete jeder siebte von insgesamt 169 Patienten [95%- KI: 9; 21] mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär) auf eine explizit gestellte „Fear of Recurrence“ Frage (als Ergänzung zum Fragebogen EORTC QLQ-C30), dass er „viel Angst vor einem Rezidiv hätte, um die sich seine Gedanken drehten“ oder „die ganze Zeit Angst hätte, dass der Krebs zurückkehren könnte und dass er damit kämpfte“ (13)]. Im Rahmen einer systematischen Fragebogenentwicklung stuften

Schilddrüsenkrebspatienten aus acht Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Vereinigtes Königreich) neben der Fatigue und der beruflichen Rehabilitation psychologische Fragen, insbesondere die Angst vor einem Fortschreiten der Krankheit und vor zusätzlichen Therapien, als sehr wichtig für ihre Lebensqualität ein (14). Diese Publikationen zeigen, dass das progressionsfreie Überleben aus der Sicht vieler Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ein sehr relevanter Aspekt ist. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (15). Auch in der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung und zum Follow-up von fortgeschrittenen Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird das progressionsfreie Überleben direkt nach dem Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt genannt (16).

Die EMA und auch die Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (FDA) bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für die Patienten (17, 18). Eine vergleichbare Bewertung erfolgte auch im Rahmen der Guideline Revision durch die Gruppe der wissenschaftlichen Berater (SAG) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt per se (19).

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

Morbidität – Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 mittels RECIST 1.1 erhoben und anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Bestes Gesamtansprechen (BOR)

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

Das BOR wird im Zuge der Erhebung der sekundären Endpunkte des Phase 2 Teils der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 bestimmt.

- Krankheitskontrollrate

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

Die Krankheitskontrollrate wird im Phase 2 Teil der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 jeweils als sekundärer Endpunkt erfasst.

- Objektive Ansprechrates

Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen oder partiellen Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.

Die objektive Ansprechrates nach Beurteilung durch ein IRC ist jeweils der primäre Endpunkt des Phase 2 Teils der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121.

- Dauer des Ansprechens

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

Die Dauer des Ansprechens ist jeweils ein sekundärer Endpunkt für den Phase 2 Teil der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121.

- Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten objektiven Ansprechens (komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen, je nachdem, welches früher auftritt) mit anschließender Bestätigung. Die Zeit bis zum Ansprechen wird im Phase 2 Teil der Studie LIBRETTO-001 als sekundärer Endpunkt erfasst.

Weitere Details zur Auswertung des Tumoransprechens finden sich in Tabelle 4-49.

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrates als Endpunkt erlaubt eine Bewertung der Antitumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs, auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien. Die Verringerung der Tumorgröße lässt sich hierbei direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen. Die objektive Ansprechrates kann im Studienverlauf zu einem früheren Zeitpunkt und an einer kleineren Stichprobe erhoben und ausgewertet werden als z. B.

das Gesamtüberleben. Die objektive Ansprechrates wird somit als Schlüsselmaß für die Beurteilung der Antitumoraktivität angesehen. Die klinische Relevanz der objektiven Ansprechrates ergibt sich aus der Kombination von Art und Dauer des Ansprechens (17).

Morbidität – Symptomatik

Die Symptomatik wird in der Studie LIBRETTO-001 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität (Funktionalität) durch den Patienten (20, 21).

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein durch die EORTC entwickeltes generisches Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit onkologischen Erkrankungen und wird daher auch bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom regelhaft eingesetzt (13, 14).

In der Studie LIBRETTO-001 wird die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

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

Die Symptomatik wird anhand der folgenden Operationalisierungen der Symptomskalen bewertet:

- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse)
- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse)
- Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf dem kleinsten relevanten Unterschied (MID) von 10 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen
- Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (mittels Mixed effect Model Repeat Measurement [MMRM]-Analyse).

Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevanter Schwellenwert angesehen (22, 23). Darüber hinaus erkennt der G-BA das Responsekriterium von zehn Punkten für die Auswertung von EORTC-Fragebögen an (24).

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – globaler Gesundheitsstatus/Funktionalität

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier und der VerFO des G-BA als patientenrelevant (4, 25). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie LIBRETTO-001 anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Allgemeine Details zum EORTC QLQ-C30 und zur Validierung sind im vorherigen Abschnitt beschrieben.

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

Die Funktion und der globale Gesundheitsstatus werden anhand der folgenden Operationalisierungen der Funktionsskalen sowie der Skala zum globalen Gesundheitszustand bewertet:

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

- Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse)

Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevanter Schwellenwert angesehen (22, 23). Darüber hinaus erkennt der G-BA das Responsekriterium von 10 Punkten für die Auswertung von EORTC-Fragebögen an (24).

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-68.

Die mittels eines Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhobenen Ergebnisse erachtete der G-BA in dem für ein vorheriges Nutzenbewertungsverfahren (medulläres Schilddrüsenkarzinom, MTC) durchgeführten Beratungsgespräch vom 12. September 2019 als patientenrelevant (26).

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt. Zudem forderte der G-BA die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch für ein vorheriges Nutzenbewertungsverfahren (MTC), um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen (26).

Unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei einem Patienten, der ein Prüfpräparat verabreicht bekommt. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliche(s) ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf)Präparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen (Prüf)Präparat besteht (6).

Alle UE, die vor der ersten Dosis des Prüfpräparats auftreten, werden als Erkrankungshistorie gewertet, es sei denn, das UE entsteht oder verschlechtert sich aufgrund der Prozeduren im Rahmen der Studie (6).

UE werden anhand des MedDRA Version 21.0 klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst.

Der Schweregrad eines jeden UE wird vom Prüfarzt gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 4.03 (wenn zutreffend) bestimmt (6).

Unter der Behandlung auftretendes UE

Ein UE wird als unter Behandlung auftretend gewertet (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn bis 28 Tage (+7 Tage) nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats erstmalig auftritt oder sich verschlechtert (6).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Selpercatinib werden nur TEAE berücksichtigt, welche im Folgenden verkürzt auch als UE bezeichnet werden. Die UE werden als Gesamtraten der jeweiligen Ereignisse zusammengefasst berichtet.

Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) wird definiert als jegliches UE der Studie, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zieht:

- Tod
- Eine lebensbedrohliche Situation (d. h. unmittelbares Risiko zu versterben)
- Eine Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- Eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, aber nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist (6).

Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

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

Individuelle UE

UE nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff

Zusätzlich zu den Gesamtraten der UE und SUE erfolgt für die Studie LIBRETTO-001 in 0 eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC und bevorzugte Bezeichnung [PT] nach MedDRA) basierend auf folgenden Schwellenwerten (gemäß VerFO (4)):

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

UE von besonderem Interesse

Folgende UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) wurden basierend auf theoretischen Überlegung zur RET-Biologie, zur präklinischen Toxizität und zu den Sicherheitsdaten der Studie LIBRETTO-001 analysiert (5):

- Erkrankung der Leber
 - AST bzw. ALT erhöht
 - Standardised MedDRA Query (SMQ) durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche
- (Arzneimittelbedingte) Überempfindlichkeit
- Hypertonie
- QT-Intervall verlängert.

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten finden sich in Tabelle 4-77. Für die Studie LIBRETTO-121 werden lediglich die Gesamtraten der UE berichtet und sind in Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

Statistische Auswertung

Die folgenden Erläuterungen beziehen sich auf die statistischen Auswertungen für die Studie LIBRETTO-001. Für die Studie LIBRETTO-121 lag zum Zeitpunkt der Einreichung ein Interims-CSR vor, die statistischen Auswertungen werden – sofern nicht anders beschrieben – analog zu den Auswertungen in der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt.

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

Der Median für die Zeit bis zum jeweiligen Ereignis zur Wirksamkeit wird ebenfalls deskriptiv zusammengefasst.

Die zugehörigen 95%-KI für die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate werden mit der Clopper-Pearson Methode ermittelt.

Ereigniszeitanalysen werden in Übereinstimmung mit dem SAP der Studie LIBRETTO-001 mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt (7).

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

Die Compliance-Rate des EORTC QLQ-C30 wird berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, die den Fragenbogen bei der entsprechenden Visite ausfüllen, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung sind.

Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (21)) wurden für den EORTC QLQ-C30 folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:

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

Für die Analyse der Veränderung der EORTC QLQ-C30 Skalen gegenüber Baseline wird ein MMRM verwendet. Mittels des MMRM-Modells wird der Least Squares (LS) Mean als Veränderung gegenüber Baseline berechnet. Diese Analyse ist gemäß SAP nicht präspezifiziert und erfolgt, um eine Auswertung zu ermöglichen, welche die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt.

Analysepopulationen

Für die Analysen des vorliegenden Moduls werden erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom betrachtet. In Übereinstimmung mit der Durchführung der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sowie den regulatorischen Analysen wird für die Nutzenbewertung keine Einschränkung hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen. Damit im Einklang umfassen die Analysen sowohl Patienten, die im Rahmen des Phase 1 Teils der Studie eingeschlossen wurden, als auch Patienten, die im Phase 2 Teil der Studie aufgenommen wurden, sofern sie die hier dargestellten Kriterien erfüllen.

Vor dem Hintergrund der Indikationserweiterung ist die Population der Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion ohne vorangegangene systemische Therapie maßgeblich bewertungsrelevant und Schwerpunkt des vorliegenden Dossiers. Sie stellt damit die Analysepopulation dar.

Im Rahmen dieses Dossiers werden im 0 ergänzend Analysen aus der Studie LIBRETTO-001 zum aktuell vorliegenden Datenschnitt (13. Januar 2023) für die bereits im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung von Selpercatinib vom G-BA mit Beschluss (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-657) vom 02. September 2021 bewertete Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (3) dargestellt.

Die Wirksamkeitsanalysen werden basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. Alle Patienten des Efficacy Analysis Sets haben die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten bzw. früher aus jeglichem Grund abgebrochen (5).

Die Sicherheitsanalysen werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhielten (5).

Für die Studie LIBRETTO-121 werden verfügbare Ergebnisse zusammenfassend in Abschnitt 4.4.2 berichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

Entsprechend der in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante Studie mit Selpercatinib identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

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

Grundlage des vorliegenden Dossiers sind die einarmigen Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121. Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

Es wird daher auf eine Darstellung für Subgruppenanalysen innerhalb des vorliegenden Dossiers verzichtet, da kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

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

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 04. April 2024.

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

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

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 04. April 2024 ergab insgesamt 1.279 Treffer. Davon konnten 266 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenden 1.013 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), wodurch alle 1.013 Treffer ausgeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 4-1)

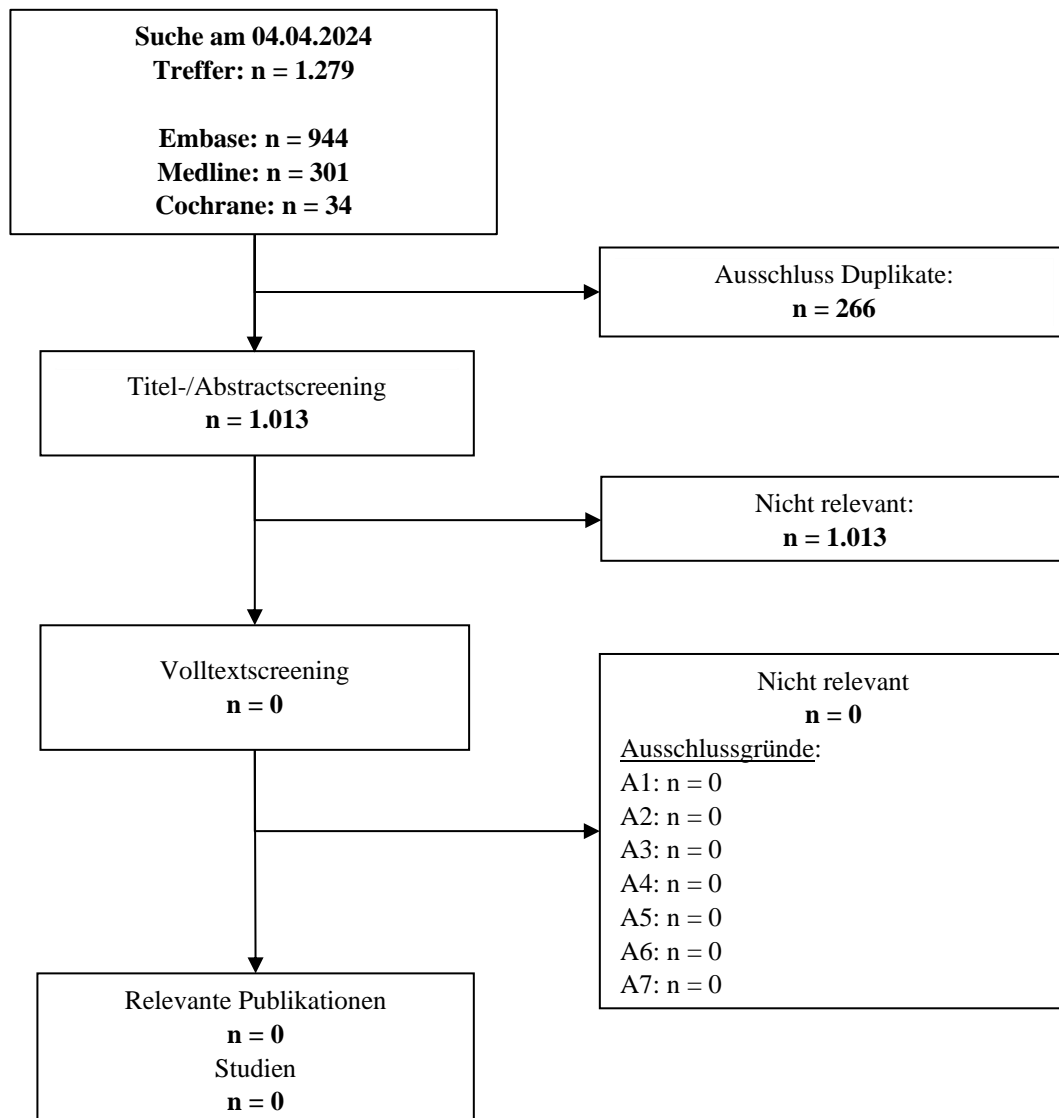


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 04. April 2024.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 04. April 2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				
N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: 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			
Nicht zutreffend							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

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

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung UE erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können

auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-18: 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

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 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 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 4-22: 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>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	
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 Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-001	Ja	Ja	Laufend	Mai 2017 – laufend 1. Datenschnitt: 17. Juni 2019 2. Datenschnitt: 16. Dezember 2019 3. Datenschnitt: 30. März 2020 ^a 4. Datenschnitt: 15. Juni 2021 5. Datenschnitt: 24. September 2021 ^b 6. Datenschnitt: 13. Januar 2023	Selpercatinib
LIBRETTO-121	Ja	Ja	Laufend	Juli 2019 – laufend 1. Datenschnitt: 13. Januar 2023	Selpercatinib
LIBRETTO-201	Nein	Ja	Laufend	September 2019 – laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-321	Nein	Ja	Laufend	März 2020 – laufend	Selpercatinib
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch. b: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-32 ist der 04. April 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-201	A7: Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen
LIBRETTO-321 ^a	A1: Abweichende Patientenpopulation
A: Ausschlusskriterium a: Die Studie LIBRETTO-321 wird ausschließlich in China durchgeführt, im Primary Analysis Set ist lediglich ein Erstlinienpatient mit Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird die Studie im Weiteren nicht berücksichtigt.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 04. April 2024 ergab insgesamt 1.279 Treffer. Davon konnten 266 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 1.013 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), wodurch 1.010 Treffer ausgeschlossen werden konnten. 2 Publikation zur Studie LIBRETTO-001 wurde nach der Sichtung des Volltexts als relevant für Teilpopulation B eingeschlossen.

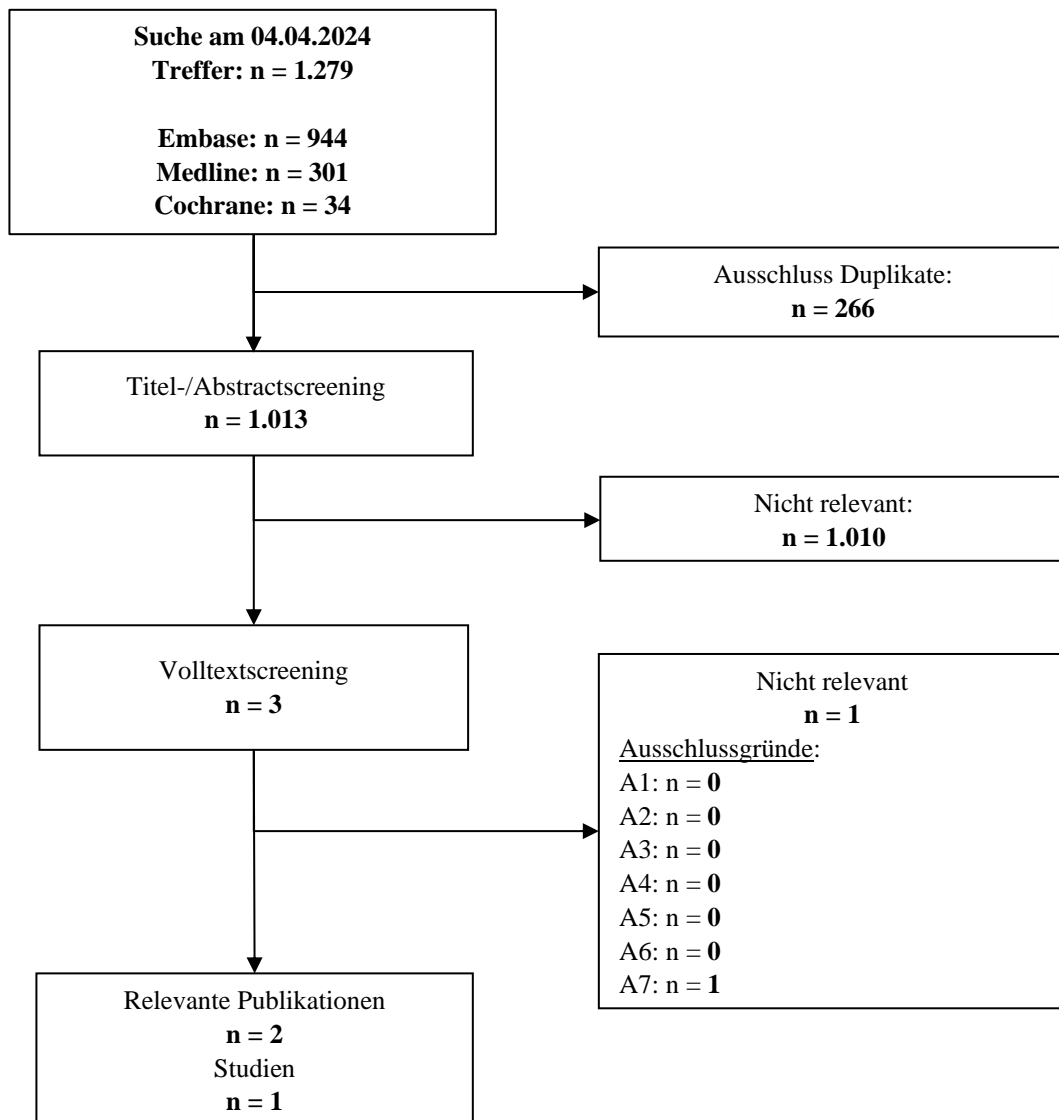


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-001	Clinicaltrials.gov: NCT 03157128 (27) EU-CTR: 2017-000800-59 (28) ICTRP: NCT03157128, JPRN- jRCT2051220060 (29, 30) AMIce: 2715836 (31)	Ja	Ja	Laufend
LIBRETTO-121	Clinicaltrials.gov: NCT03899792 (32) EU-CTR: 2019-000212-28 (33) ICTRP: NCT03899792 (34)	Ja	Ja	Laufend
Amice: Arzneimittel-Informationssystem; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-34 ist der 04.April 2024.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-32) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
LIBRETTO-001	Dossier, Modul 4 C (Vorgangsnummer: 2021-03-15-D-657) (35) IQWiG Nutzenbewertung (A21-29) (36)	Ja	Ja	Ja
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Bei der Sichtung der Internetseite des G-BA wurde ebenfalls die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Selpercatinib in der Indikation fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-35 ist der 04.April 2024

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Tabelle 4-36: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht vergleichende Phase 1/2 Studien						
LIBRETTO-001	Ja	Ja	Nein	Ja (5)	Ja (27-31)	(37)
LIBRETTO-121	Ja	Ja	Nein	Ja (8)	Ja (32-34)	Nein
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>a: Bei Angaben „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen

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

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

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

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LIBRETTO-001	Internationale multi-zentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosis-escalation ^a <u>Phase 2:</u> Dosis-expansion ^b	Patienten mit fort-geschrittenen soliden Tumoren, einschließlich soliden Tumoren mit RET-Fusion sowie medullären Schilddrüsen-karzinomen und anderen Tumoren mit RET-Alteration	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom: 17. Juni 2019: 531 Patienten 16. Dezember 2019: 702 Patienten 30. März 2020: 746 Patienten ^c 15. Juni 2021: 796 Patienten (davon 54 mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem TC, wovon 16 zuvor keine systemische Therapie erhalten haben). 24. September 2021 ^d : 806 Patienten 13. Januar 2023: 968 Patienten	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, zur inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Follow-up zur Sicherheit: 28 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis. Langzeit-Nachverfolgung: etwa alle 3 Monate (±1 Monat) bis der Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurückgezogen hat, als Lost-to-follow-up gilt oder der Sponsor entscheidet, die Studie zu beenden.	Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika ^e 05/2017 – laufend	<u>Phase 1:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrate. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrate (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte^f:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrate (bestätigt durch den Prüfarzt), besten Gesamtansprechens, Dauer des Ansprechens (gesamt), Zeit bis zum Ansprechen, Krankheitskontrollrate, progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LIBRETTO-121	Internationale multi-zentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosis- eskalation ^g <u>Phase 2:</u> Dosis- expansion ^h	Patienten im Alter bis zu 21 Jahren mit fort-geschrittenen soliden primären Tumoren des ZNS mit RET-Alteration	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13. Januar 2023: 27 Patienten (davon 9 Patienten ⁱ ab 12 Jahren mit RET-Fusions-positivem TC, die in der Erstlinie behandelt wurden und ein Patient ⁱ , der zuvor mit systemischer Therapie mit Lenvatinib und/oder Sorafenib behandelt wurden).	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, zur inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Follow-up zur Sicherheit: 28 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis. Langzeit-Nachverfolgung: alle 3 Monate (±1 Monat) bis zum Krankheitsprogress oder Tod des Patienten, der Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurückgezogen hat, als Lost-to-follow-up gilt oder der Sponsor entscheidet, die Studie zu beenden.	Italien, Kanada, Korea, Spanien und Vereinigte Staaten von Amerika ^j 06/2019 – laufend	<u>Phase 1:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der Antitumoraktivität <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrate (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte^k:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrate (bestätigt durch den Prüfarzt), Dauer des Ansprechens (gesamt), progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Krankheitskontrollrate, Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>DLT: Dosis limitierenden Toxizitäten; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; TC: Schilddrüsenkarzinom; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Dosisescalation nach „3 +3-Design“ zur Ermittlung der MTD und zur Dosisfindung für die Phase 2</p> <p>b: Geeignete Patienten wurden in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, von der Vorbehandlung und vom RET-Status in eine von insgesamt 7 Kohorten eingeschlossen.</p> <p>c: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch.</p> <p>d: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet.</p> <p>e: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13. Januar 2023</p> <p>f: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-88 im Anhang 4-E entnommen werden.</p> <p>g: Dosisescalation nach Rolling 6-Schema zur Ermittlung der DLT (38)</p> <p>h: Geeignete Patienten wurden in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, von der Vorbehandlung und vom RET-Status in eine von insgesamt 4 Kohorten eingeschlossen.</p> <p>i: Ein Patient der Population der nicht vorbehandelten Patienten war zu Studieneinschluss bereits 20 Jahre alt und wird daher nicht mehr gesondert im vorliegenden Modul 4 berichtet. Der mit Lenvatinib und Sorafenib vorbehandelte Patient war zu Studieneinschluss ebenfalls bereits 20 Jahre alt und gehört damit nicht zu Teilpopulation A.</p> <p>j: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13. Januar 2023</p> <p>k: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-88 im Anhang 4-E entnommen werden.</p>						

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Selpercatinib	Erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation
LIBRETTO-001	<p><u>Phase 1</u> (Dosiseskulation^a): Selpercatinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): 20 mg QD 20 mg BID 40 mg BID 60 mg BID 80 mg BID 120 mg BID 160 mg BID 200 mg BID 240 mg BID</p> <p><u>Phase 2</u> (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen</p>	<p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden.</p> <p><u>Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation:</u> Die Verwendung starker und mittelstarker Inhibitoren und Induktoren des CYP3A sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokal wirksamen Antazida mit Selpercatinib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Verwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sollte nach Möglichkeit vermieden werden.</p> <p>Während der Studie durften die Patienten keine anderen systemischen Tumortherapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, therapeutischen monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften oder andere Prüfpräparate außer Selpercatinib erhalten.</p>
LIBRETTO-121	<p><u>Phase 1</u> (Dosiseskulation^b): Selpercatinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): 46 mg/m² KOF BID 70 mg/m² KOF BID 92 mg/m² KOF BID 116 mg/m² KOF BID 140 mg/m² KOF BID</p> <p><u>Phase 2</u> (Dosisexpansion): Selpercatinib 92 mg/m² KOF BID in Zyklen von 28 Tagen. (entspricht annähernd 160 mg BID bei Erwachsenen)</p>	<p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden. Enzym-induzierende Antiepileptika und Dexamethason für ZNS-Tumoren sind erlaubt.</p> <p><u>Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation:</u> Die Verwendung starker und mittelstarker Inhibitoren und Induktoren des CYP3A4 sollte vermieden werden. Glukokortikoide können bei Patienten mit primären Hirntumoren angewendet werden, die Dosierung sollte dabei in den 7 Tagen vor und am Tag der im Protokoll definierten MRT-Scans konstant gehalten werden.</p> <p>Während der Studie durften die Patienten keine anderen systemischen Tumortherapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, therapeutischen monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften oder andere Prüfpräparate außer Selpercatinib erhalten.</p>
<p>BID: Zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450 (Subtyp 3A); H₂-Rezeptor: Histamin-H₂-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; QD: Einmal täglich; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Dosiseskulation nach klassischem „3 +3-Design“ (6) b: Dosiseskulation nach Rolling-6 Schema (38)</p>		

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

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

In den folgenden Abschnitten werden zunächst das Studiendesign und die Patientenpopulationen der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 beschrieben. Anschließend folgt eine Beschreibung der maßgeblich bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom.

Ergänzend wird zudem die Population der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom nach Sorafenib und/oder Lenvatinib (Teilpopulation B) für den aktuellen Datenschnitt der LIBRETTO-001 im 0 dargestellt.

LIBRETTO-001 – Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie werden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Veränderungen im RET-Gen untersucht; dazu gehören solide Tumoren mit RET-Fusion (z. B. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC] und Schilddrüsenkarzinomen) sowie RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinome und andere Tumoren mit RET-Alteration. Patienten mit RET-Alterationen in Tumor- und/oder Blutproben werden mittels molekularer Assays, welche Teil der klinischen Routine sind, identifiziert. Der Assay zur Bestimmung des RET-Status muss hierbei von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden.

Die Studie ist laufend; sie wird an 90 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt (Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, der Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten von Amerika).

LIBRETTO-001 – Phase 1

Zielsetzung (Phase 1)

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

Wesentliche Einschlusskriterien (Phase 1)

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

- einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorherigen Standardtherapien hatten,
- für die keine kurative Standardtherapie existierte,
- die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren, mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Standardtherapie nicht vertragen oder keinen signifikanten klinischen Nutzen aus ihr ziehen würden oder
- die Standardtherapien ablehnten.

Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet (diese Aussage bezieht sich nicht auf die Patienten der Teilpopulation A); diese beinhaltete eine vorherige Therapie mit Multikinaseinhibitoren mit Aktivität gegenüber RET. Anfänglich war der Nachweis einer Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer Alteration des RET-Gens verlangt (Fusion und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). Der Nachweis musste über ein zertifiziertes Labor erfolgen. Weiterhin musste eine messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 vorliegen. Es wurden Patienten mit einem Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen; in manchen Ländern und Studienzentren durften vorbehaltlich einer Genehmigung auch Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren eingeschlossen werden. Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich im Anhang 4-E in Tabelle 4-88.

Behandlung mit dem Prüfpräparat (Phase 1)

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

LIBRETTO-001 – Phase 2

Zielsetzung (Phase 2)

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die ORR (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 Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen der explorativen Endpunkte erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können der Tabelle 4-88 im Anhang 4-E entnommen werden.

Studienkohorten (Phase 2)

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

- Kohorte 1: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie
- Kohorte 2: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie
- Kohorte 3: Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie
- Kohorte 4: Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit Anti-RET-Aktivität.
- Kohorte 5: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Alterationen im RET-Gen:
 - Patienten mit Merkmalen der Kohorte 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen.
 - Patienten mit MTC, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen.
 - Patienten mit Multiple-Endokrine-Neoplasie-basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor.

- Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier Desoxyribonukleinsäure (DNA), die für den Tumor nicht bekannt ist.
- Kohorte 6: Patienten, welche ansonsten für die Kohorten 1 bis 5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor.
- Kohorte 7: Patienten mit einem histologisch bestätigten NSCLC in Stadium IB-III A und einer RET-Fusion. Diese Kohorte wurde am 1. Juni 2022 von der Studie entfernt.

RET-Status

Definition der RET-Alterationen:

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

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

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

Standardtherapien (Phase 2)

Standardtherapien sind gemäß Studienprotokoll wie folgt definiert (dargestellt sind nur die Standardtherapien für Patienten mit Tumorentitäten, die Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung sind):

- Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion (Kohorte 2): keine
- Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion (Kohorte 1): Sorafenib und/oder Lenvatinib bei Radiojod-refraktären Patienten

Wesentliche Einschlusskriterien

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

Kohorten 1 und 3:

- Progress unter vorhergehender Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie

Kohorten 1 bis 4:

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

Kohorten 2 und 4:

- Patienten, die zuvor keine systemische Therapie erhalten haben.

Kohorte 4:

- Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate

Kohorte 5:

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

Kohorte 6:

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

Kohorte 7:

- Patienten mit einem histologisch bestätigten NSCLC in Stadium IB-III A und einer RET-Fusion; von einem Spezialisten für onkologische Thoraxchirurgie werden die Patienten als geeignet für eine Operation und die Tumoren für resektabel gehalten; Patienten ohne vorherige systemische Behandlung für das NSCLC. Diese Kohorte wurde am 1. Juni 2022 von der Studie entfernt.

Behandlung mit dem Prüfpräparat

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

Laut Fachinformation wird Selpercatinib gewichtsabhängig dosiert:

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

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

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

Im Studienprotokoll der Studie LIBRETTO-001 wurde jedoch diese Änderung nicht berücksichtigt, sodass für die Phase 2 der Studie nur die Dosis von 160 mg zweimal täglich untersucht wurde.

LIBRETTO-001 – Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen sechs Datenschnitte vor:

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

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 16. Dezember 2019. Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden unterstützend für das erste Zulassungsverfahren bei der EMA herangezogen. Die im ersten Dossier für die Nutzenbewertung (Stand: 12. März 2021) präsentierten Analysen basierten auf dem zweiten Datenschnitt (35).

Der dritte Datenschnitt erfolgte am 30. März 2020 auf Wunsch der japanischen Behörden. Die Auswertungen zu diesem Datenschnitt wurden im Anhang des ersten Dossiers für die Nutzenbewertung (Stand: 12. März 2021) präsentiert (35).

Der vierte Datenschnitt erfolgte am 15. Juni 2021. Der zweite klinische Interims-CSR wurde auf Basis der Interimsanalyse dieses Datenschnitts erstellt. Die mittels dieses Datenschnitts generierten Daten wurden im Rahmen des zweiten Zulassungsverfahrens (Indikationserweiterung für die Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC und Indikationserweiterung für die Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC) bei der EMA eingereicht. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen basieren auf diesem Datenschnitt (5).

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

Der sechste Datenschnitt erfolgte am 13. Januar 2023. Die Auswertungen dieses Datenschnitts sind im 0 des vorliegenden Moduls dargestellt.

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 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 mit vorliegender Alteration im RET-Gen untersucht. Zu diesen Tumoren zählen fortgeschrittene solide Tumoren und fortgeschrittene Tumoren des primären ZNS. Patienten mit RET-Alterationen in Tumor- und/oder Blutproben werden mittels molekularer Assays, welche Teil der klinischen Routine sind, identifiziert. Der Assay zur Bestimmung des RET-Status muss hierbei von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden.

Die Studie läuft noch, sie wird an 14 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt.

LIBRETTO-121 – Phase 1

Zielsetzung (Phase 1)

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-121 wurde eine Dosisescalation gemäß Rolling-6 Schema durchgeführt (38): Der primäre Endpunkt der Phase 1 umfasste die Ermittlung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib.

Wesentliche Einschlusskriterien (Phase 1)

In die Phase 1 der Studie wurden 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 vorherigen Therapien aufwies oder nicht auf verfügbare Therapien ansprach, und für den keine Standardtherapie oder verfügbare kurative systemische Therapie existiert.

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.

Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E in Tabelle 4-89.

Behandlung mit dem Prüfpräparat (Phase 1)

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.

LIBRETTO-121 – Phase 2

Zielsetzung (Phase 2)

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 der explorativen Endpunkte erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können der Tabelle 4-89 in Anhang 4-E entnommen werden.

Studienkohorten (Phase 2)

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

Wesentliche Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Phase 2 sind dieselben wie für die Phase 1.

Behandlung mit dem Prüfpräparat

Patienten werden, basierend auf Daten der Studie LIBRETTO-001, 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, zur inakzeptablen Toxizität oder 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 ein Datenschnitt vor. Dieser Datenschnitt erfolgte am 13. Januar 2023 und ist Grundlage der im vorliegenden Dossier präsentierten Daten. Der erste klinische Interims-CSR wurde auf Basis der zu diesem Datenschnitt erhobenen Daten erstellt (Interimsanalyse). Die Daten wurden zudem im Rahmen der Indikationserweiterung für die Erstlinienbehandlung bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC bei der EMA eingereicht.

Studienpopulation LIBRETTO-001

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

Zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 wurden insgesamt 968 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Daten dieses Datenschnitts für die Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie (Teilpopulation A) finden sich im 0. Die im Folgenden dargestellten Analysen beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15. Juni 2021. Bis zum 15. Juni 2021 wurden insgesamt 796 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis von Selpercatinib. Von diesen 796 Patienten erhielten 764 Patienten (96,0%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID (5).

Über alle in die Studie LIBRETTO-001 eingeschlossenen Tumorentitäten betrachtet brachen bis zum 15. Juni 2021 insgesamt 334 Patienten (42,0%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die häufigsten Gründe waren: Krankheitsprogression (23,2%), Auftreten von UE (7,7%) und Rücknahme der Einwilligung (4,0%).

Die Studie brachen 257 Patienten (32,3%) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 ab: 193 Patienten (24,2%) verstarben, 55 Patienten (6,9%) zogen ihre Einwilligung zurück, 4 Patienten (0,5%) gelten als Lost-to-follow-up und für 5 Patienten (0,6%) gab es keine weiteren Angaben.

Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie (Teilpopulation A)

Das vorliegende Dossier bewertet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom (1).

Folglich wurden für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen aus der gesamten Population der Studie LIBRETTO-001 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion berücksichtigt, die, abgesehen von einer Behandlung mit einer Radiojodtherapie, zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. In Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen. Die Studie LIBRETTO-001 umfasst keine Patienten mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen unter 18 Jahren, die Behandlung mit Selpercatinib bei Patienten bis zu 21 Jahren wird im Rahmen der Studie LIBRETTO-121 untersucht.

Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom nach Vorbehandlung (Teilpopulation B)

Die vor dem Hintergrund der Indikationserweiterung bewertungsrelevante Teilpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion ohne vorangegangene systemische Therapie ist der Schwerpunkt des vorliegenden Dossiers. Im Anhang werden ergänzend die Ergebnisse der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer

Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (Teilpopulation B) für den aktuellen Datenschnitt der Studie LIBRETTO-001 dargestellt. Die Studie LIBRETTO-001 umfasst keine Patienten mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen unter 18 Jahren, die Behandlung mit Selpercatinib bei Patienten bis zum Alter von 21 Jahren wird im Rahmen der Studie LIBRETTO-121 untersucht.

Die Angaben im Folgenden beziehen sich auf die Teilpopulation A.

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

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 erfüllten 18 Patienten die oben genannten Kriterien für die Population der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom (Safety Analysis Set). Hiervon erhielten 17 Patienten (94,4%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID (siehe Tabelle 4-92 (Anhang)).

Bis zum 15. Juni 2021 brachen insgesamt 3 Patienten (16,7%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die Gründe waren jeweils für einen Patienten: Krankheitsprogression, Rücknahme der Einwilligung und andere Gründe (siehe Tabelle 4-95 (Anhang)).

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

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des Safety Analysis Sets der Teilpopulation A sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	12 (66,7)
Weiblich	6 (33,3)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	14 (77,8)
Andere	3 (16,7)
Fehlend	1 (5,6)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	16 (88,9)
Europa	1 (5,6)
Rest der Welt	1 (5,6)
Altersgruppen, n (%)	

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
18 bis <45 Jahre	5 (27,8)
45 bis <65 Jahre	7 (38,9)
65 bis <75 Jahre	5 (27,8)
≥75 Jahre	1 (5,6)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	18
Mittelwert (STD)	53,3 (17,16)
Median (min–max)	53,5 (20-84)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	18
Mittelwert (STD)	83,8 (21,04)
Median (min–max)	79,9 (51,6-119,7)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
≥50 kg	18 (100,0)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	10 (55,6)
1	7 (38,9)
2	1 (5,6)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
III	1 (5,6)
IV	17 (94,4)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	18
Mittelwert (STD)	111,5 (145,01)
Median (min–max)	48,0 (2,1-574,9)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	18 (100,0)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	16 (88,9)
Nein	2 (11,1)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika^a, n (%)	
Radiojodtherapie	16 (88,9)
Selektive RET-Inhibitoren	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien^b, n (%)	

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
0	2 (11,1)
1-2	11 (61,1)
3 oder mehr	5 (27,8)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien^b	
Anzahl der Patienten	18
Mittelwert (STD)	1,8 (1,42)
Median (min–max)	1,0 (0-5)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	5 (27,8)
Nein	13 (72,2)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	18 (100,0)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	18 (100,0)
- CCDC6	11 (61,1)
- NCOA4	5 (27,8)
- Andere	2 (11,1)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	16 (88,9)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	2 (11,1)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^c, n (%)	
Ja	17 (94,4)
Nein	1 (5,6)
Tumorlast in mm^d	
Anzahl der Patienten	17
Mittelwert (STD)	49,5 (35,09)
Median (min–max)	43,0 (12,0-138,0)
EORTC QLQ-C30	
Symptome (EORTC QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^e	
Fatigue	(n=14) 24,6 (26,57)
Schmerzen	(n=14) 20,2 (26,29)
Übelkeit und Erbrechen	(n=14) 3,6 (7,10)

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Dyspnoe	(n=14) 11,9 (21,11)
Schlaflosigkeit	(n=14) 28,6 (28,81)
Appetitverlust	(n=14) 7,1 (14,19)
Verstopfung	(n=14) 14,3 (21,54)
Diarrhö	(n=14) 0,0 (0,00)
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^e	
Globaler Gesundheitsstatus	(n=14) 76,8 (15,74)
Physische Funktion	(n=14) 88,6 (16,42)
Emotionale Funktion	(n=14) 79,8 (24,62)
Rollenfunktion	(n=14) 88,1 (22,10)
Kognitive Funktion	(n=14) 88,1 (18,98)
Soziale Funktion	(n=14) 90,5 (14,19)

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; kg: Kilogramm; max: Maximum; min: Minimum; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next Generation Sequencing; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.</p> <p>a: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden.</p> <p>b: Patienten sind mit Radiojodtherapie vorbehandelt.</p> <p>c: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt.</p> <p>d: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.</p> <p>e: Werte beziehen sich auf die behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala).</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-40: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	18
Mittelwert (STD)	20,50 (11,28)
Median (min–max)	22,29 (0,43-35,58)
<p>A: Ausschlusskriterium; max: Maximum; min: Minimum; nN: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

In der Studie LIBRETTO-001 sind zwei Drittel der Patienten des Safety Analysis Sets Männer, mehr als 77% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 53 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als 55% der Patienten zu Studienbeginn einen ECOG Performance Status von 0 und knapp 39% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; ein Patient weist zu Studienbeginn einen ECOG Performance Status von 2 auf.

Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 48 Monaten. Alle Patienten hatten zu Baseline eine metastasierte Erkrankung und waren refraktär auf eine Behandlung mit Radiojodtherapie. Alle Patienten wiesen eine RET-Fusion auf, am häufigsten war die Fusion CCDC6 mit einem Anteil von etwa 61%.

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

Die Behandlungsdauer der Patienten des Safety Analysis Sets in Monaten ist in Tabelle 4-40 dargestellt.

Die mittlere Behandlungsdauer für die Patienten des Safety Analysis Sets lag bei 20,5 Monaten.

Studienpopulation LIBRETTO-121***Patienten-Disposition, Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studie LIBRETTO-121 (Datenschnitt vom 13. Januar 2023)***

Bis zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 befanden sich 10 Jugendliche zwischen 12 und 21 Jahren mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Studie LIBRETTO-121. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatte kein Patient die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von UE abgebrochen, und es befanden sich bis auf einen Patienten noch alle Patienten unter Behandlung im Rahmen der Studie. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 18 Jahre alt, von denen wiederum ein Patient mit Sorafenib und Lenvatinib vorbehandelt war und somit nicht zur Teilpopulation A gehört. Daher werden vorrangig die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in Abschnitt 4.4.2 berichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den PTC. Hierfür werden in der Literatur für Deutschland Werte von 2,3 bis 8,7% angegeben (39-42). 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.

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine internationale Studie, die neben Patienten in deutschen Zentren auch Patienten aus Zentren in mehreren europäischen Ländern einschloss (Dänemark, Frankreich, Italien, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich). In der Population der nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom betrug das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie LIBRETTO-001 53,3 Jahre (Min-Max: 20-84 Jahre) und lag somit im Bereich des mittleren Erkrankungsalters in Deutschland (Frauen: 51 Jahre, Männer 56 Jahre). Mit einem Drittel weiblicher Patienten war der Anteil geringer als der weiblicher Schilddrüsenkarzinom-Patienten in Deutschland (43). Der überwiegende Anteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (77,8%) aus Nordamerika sowie Europa und entspricht damit im Wesentlichen der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland. Auch die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale multizentrische Studie mit Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien sowie einem großen Anteil (ca. 40%) an Patienten kaukasischer Abstammung in der Population der nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom.

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.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBRETTO-001	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Ja	Ja	- ^a
LIBRETTO-121	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Ja	Ja	- ^a

a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Bei den Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 handelt es sich um nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studien. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Die Endpunkte zum progressionsfreien Überleben sowie dem Tumoransprechen wurden durch ein unabhängiges Komitee bewertet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials nicht angezeigt. Die Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 stellen die beste verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung von Selpercatinib dar.

Die Daten der Interimsanalyse lassen auf eine mit Erwachsenen vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren schließen. Auf eine umfassende Darstellung in Abschnitt 4.3 wird verzichtet und die vorliegenden Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2 zusammengefasst.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	Ja	Ja	Ja	Ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Funktion - globaler Gesundheitsstatus ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche (S)UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle UE nach AESI ^c , SOC und PT ^d				•
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die objektive Ansprechrage, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p>b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- bzw. Funktionsskalen gegenüber Baseline, die Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen.</p> <p>c: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche), Hypertonie, Überempfindlichkeit, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert.</p> <p>d: UE nach SOC und PT werden im 0 dargestellt.</p>				

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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren oder Lost-to-follow-up-Patienten waren, wurden rechtszensiert. Das Zensierungsdatum entspricht dem Datum des letzten Kontakts (letztes bekanntes Datum, an dem der Patient am Leben war).</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels der Brookmeyer and Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Die Überlebensraten (≥ 12 Monate, ≥ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurden deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß Kaplan-Meier-Schätzer des „Potential Follow-Up“ bestimmt (44).</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
KI: Konfidenzintervall	

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	- ^a	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja	- ^b
ITT: Intention to treat a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. b: Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt.						

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie, daher wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet, die einzelnen Verzerrungsaspekte werden allerdings kommentiert: Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. In der vorliegenden Nutzenbewertung beträgt der Unterschied zwischen dem Efficacy Analysis Set und dem Safety Analysis Set lediglich 2 Patienten, sodass keine Verzerrung bezüglich des Unterschieds zu erwarten ist. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann für das Gesamtüberleben von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Tot	1 (6,3)
Lebend	15 (93,8)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [NE; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥24 Monate	92,3 [56,6; 98,9]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	22,77
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse NE: Nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 15. Juni 2021. b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. c: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.	

Bis zum Datenschnitt am 15. Juni 2021 war ein Patient (6,3%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 100,0% [95%-KI: 100,0; 100,0], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 92,3% [95%-KI: 56,6; 98,9].

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

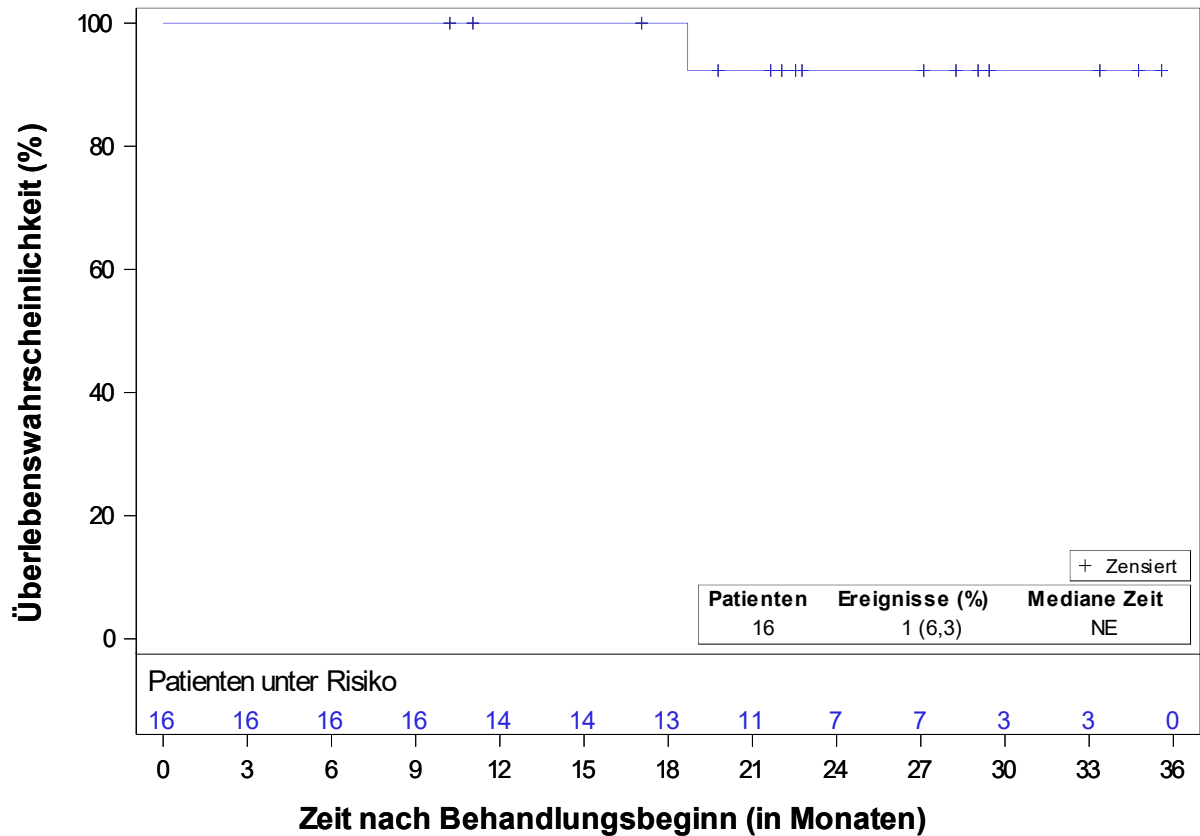


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

NE: Nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

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

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Tumorbewertung nach Baseline, es sei denn, der Tod trat vor der ersten geplanten Tumorbewertung auf (in letzterem Fall fließt der Tod als Ereignis in das progressionsfreie Überleben ein). • Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress • Patient mit Behandlungsabbruch oder Lost-to-follow-up <p>Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels der Brookmeyer and Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebensrate (≥ 6 Monate, ≥ 12 Monate, ≥ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß des Kaplan-Meier-Schätzers des „Potential Follow-Up“ bestimmt (44).</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	- ^a	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja	- ^b
ITT: Intention to treat a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. b: Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt.						

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie, daher wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet, die einzelnen Verzerrungsaspekte werden allerdings kommentiert: Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. In der vorliegenden Nutzenbewertung beträgt der Unterschied zwischen dem Efficacy Analysis Set und dem Safety Analysis Set lediglich 2 Patienten, sodass keine Verzerrung bezüglich des Unterschieds zu erwarten ist. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Der Progress wurde nach RECIST 1.1 durch ein IRC beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Progressionsfreies Überleben	

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	3 (18,8)
Zensiert	13 (81,3)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	10 (62,5)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	2 (12,5)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (6,3)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	NE [19,32; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	92,9 [59,1; 99,0]
≥24 Monate	83,6 [48,0; 95,7]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	22,05
IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged during Transfection a: Der Status der Progression basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 15. Juni 2021. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien. c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. e: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 3 Patienten (18,8%) einen Krankheitsprogress auf. Das progressionsfreie Überleben wurde für 13 Patienten (81,3%) zensiert, die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben (10 Patienten [62,5%]).

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht.

Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0], die 2-Jahres-Rate lag bei 83,6% [95%-KI: 48,0; 95,7].

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

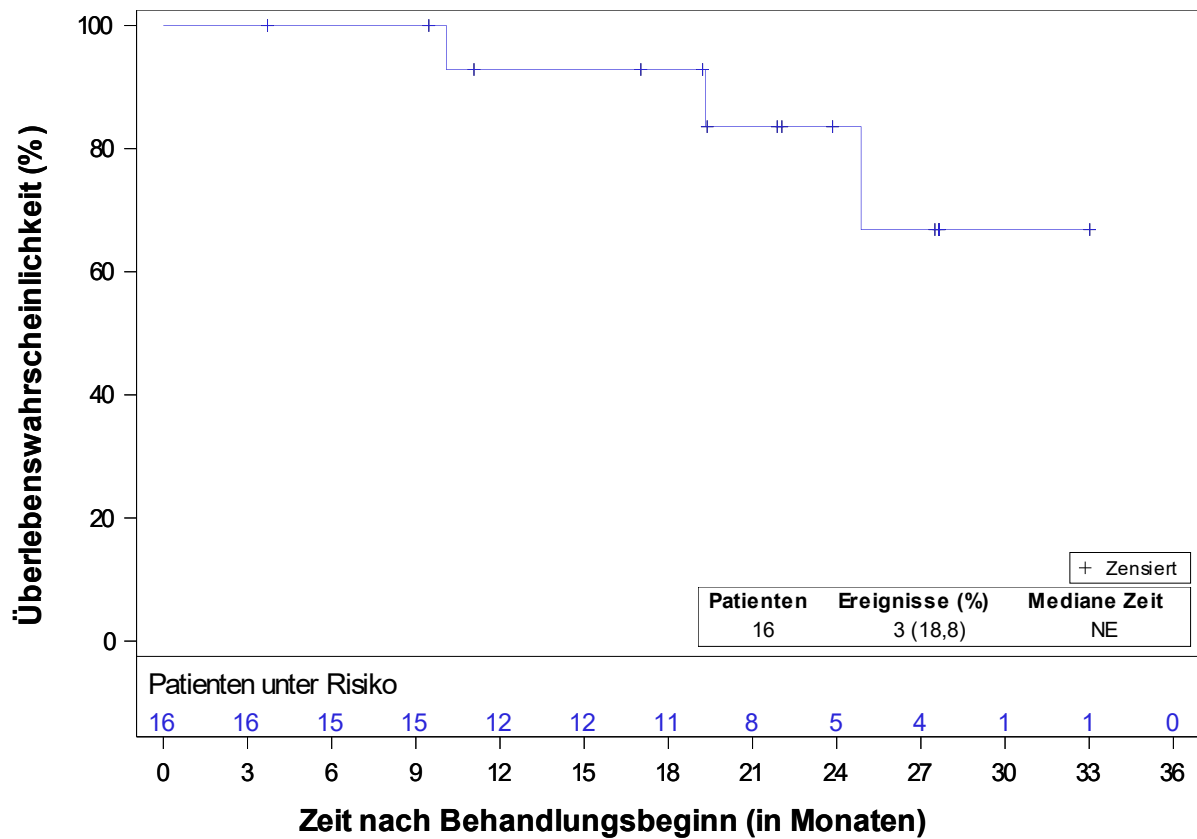


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

NE: Nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrates, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens und der Zeit bis zum Ansprechen bewertet.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt, und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt.</p> <p>Im Folgenden werden die einzelnen Variablen zum Tumoransprechen beschrieben:</p> <p><u>Bestes Gesamtansprechen</u></p> <p>Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten und umfasst CR, PR, SD und PD.</p> <p>Der Auswertungszeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des dokumentierten Krankheitsprogresses nach RECIST 1.1 oder dem Datum des Beginns der Folgetherapie, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Jedes objektive Ansprechen (PR oder CR) muss durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.</p> <p>Das beste Gesamtansprechen wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit CR, PR, SD und PD zusammengefasst.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates</u></p> <p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>Die objektive Ansprechrates wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit objektivem Ansprechen zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch das zugehörige 2-seitige exakte binomiale 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt.</p> <p><u>Krankheitskontrollrate</u></p> <p>Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen (im Folgenden mit SD* bezeichnet) als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer der stabilen Erkrankung berechnet sich aus der Zeitspanne vom Datum der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Krankheitskontrollrate wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD* als bestes Gesamtansprechen zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch das zugehörige 2-seitige exakte binomiale 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als Anzahl der Monate vom Datum des Beginns des bestätigten CR oder PR (je nachdem, welches früher auftritt) bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen • Patienten vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress • Patient mit Behandlungsabbruch oder Lost-to-follow-up <p>Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt.</p> <p>Die mediane Dauer des Ansprechens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Dauer des Ansprechens deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst (Median, Quartile, Minimum, Maximum), wobei nur Patienten mit Ereignissen berücksichtigt wurden.</p> <p>Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Das Tumoransprechen wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, die Patienten mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>
<p>CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Erkrankung ; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung; SD*: Stabile Erkrankung für eine Dauer von mindestens 16 Wochen</p>	

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	- ^a	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja	- ^b
ITT: Intention to treat a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. b: Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt.						

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie, daher wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet, die einzelnen Verzerrungsaspekte werden allerdings kommentiert: Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. In der vorliegenden Nutzenbewertung beträgt der Unterschied zwischen dem Efficacy Analysis Set und dem Safety Analysis Set lediglich 2 Patienten, sodass keine Verzerrung bezüglich des Unterschieds zu erwarten ist. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Das Tumoransprechen wurde mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 durch ein IRC beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

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

Bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate

Tabelle 4-51: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	5 (31,3)
Partielles Ansprechen (PR)	10 (62,5)
Stabile Erkrankung (SD)	1 (6,3)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	1 (6,3)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	16 (100,0) [79,4; 100,0]
CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged during Transfection; SD: Stabile Erkrankung; SD*: Stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen a: Die Beurteilung erfolgte durch IRC anhand der RECIST- Kriterien (Version 1.1). b: Die Krankheitskontrollrate [%] ist definiert als Anteil an Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD über mindestens 16 Wochen (SD*) als bestes Gesamtansprechen. c: Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.	

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 5 Patienten (31,3%) ein komplettes Ansprechen vor, bei 10 Patienten (62,5%) ein partielles Ansprechen, bei einem Patienten (6,3%) eine stabile Erkrankung und bei einem Patienten (6,3%) eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD*).

Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*) 100,0% [95%-KI: 79,4; 100].

Objektive Ansprechrates

Tabelle 4-52: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n (%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	15 (93,8) [69,8; 99,8]

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection a: Die objektive Ansprechrates (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt. b: Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.	

Die objektive Ansprechrates (CR+PR) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 93,8% [95%-KI: 69,8; 99,8].

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	15
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (13,3)
Zensiert	13 (86,7)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	10 (66,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	2 (13,3)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (6,7)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	NE [19,38; NE]
Ansprechrates, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥12 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥18 Monate	90,9 [50,8; 98,7]
≥24 Monate	77,9 [35,4; 94,2]

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
<p>CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien. c: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 15. Juni 2021. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten CR oder PR (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogress oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Von den Patienten mit einem Ansprechen hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2 Patienten (13,3%) einen Krankheitsprogress. Die Dauer des Ansprechens wurde für 13 Patienten (86,7%) zensiert. Der Großteil dieser Patienten (66,7%) war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht.

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

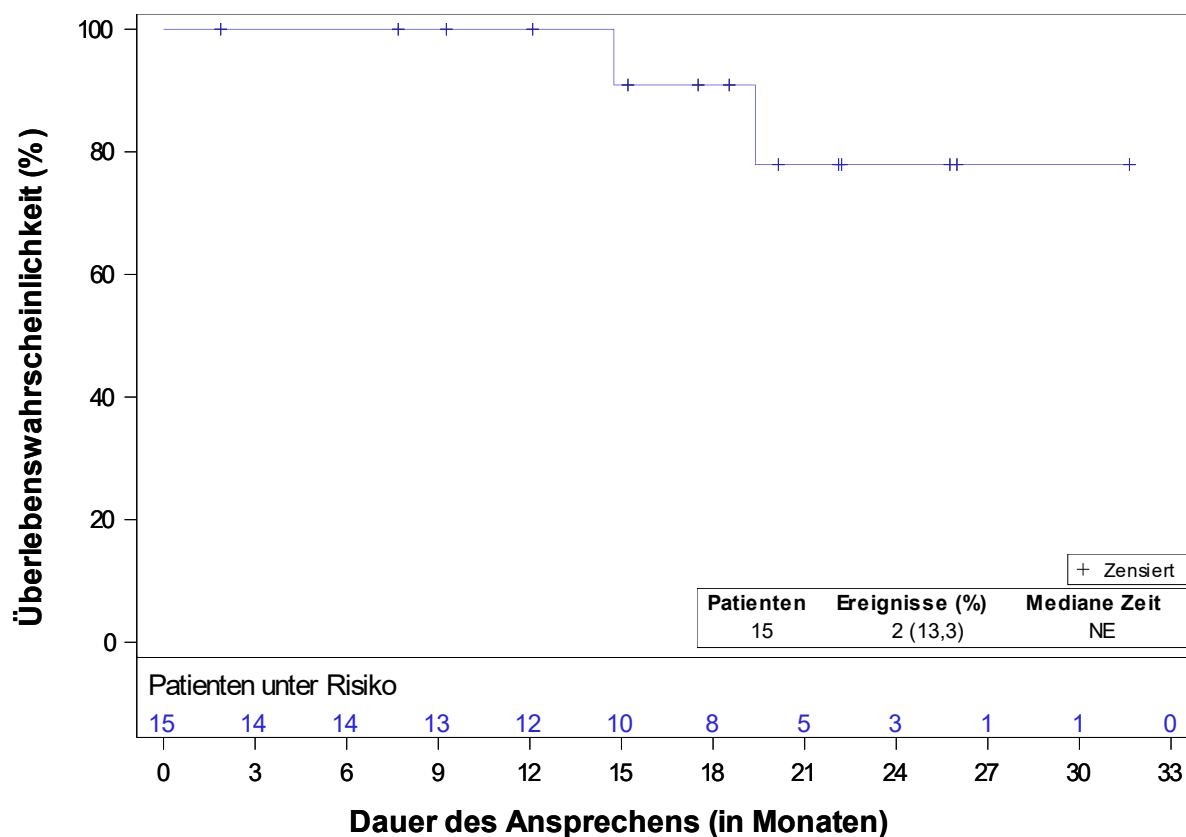


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

NE: Nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	15
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,84 (1,41; 7,16)
Q1-Q3	1,77-4,60
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	10 (66,7)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
≥2 und <4 Monate	1 (6,7)
≥4 und <6 Monate	3 (20,0)
≥6 und <9 Monate	1 (6,7)

CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection

a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.
b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.
c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).
Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).
Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Von den insgesamt 15 Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie mit Selpercatinib zeigten, erreichten 10 Patienten (66,7%) ein Ansprechen innerhalb von 2 Monaten. Ein weiterer Patient (6,7%) erreichte innerhalb von ≥2 bis <4 Monaten ein Ansprechen. Nach ≥4 bis <6 Monaten wurde bei 3 Patienten (20,0%) ein Ansprechen erfasst, bei einem weiteren Patienten (6,7%) nach ≥6 und <9 Monaten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,84 Monate [95%-KI: 1,41; 7,16].

4.3.2.3.4 Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d. h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse) • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung der Symptomscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline <p>Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (MID).</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst (Median, Quartile, Minimum, Maximum), wobei nur Patienten mit Ereignissen berücksichtigt wurden.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgend genannten Ereignisse früher eintrat:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, b) Datum der letzten Bewertung nach Baseline, c) Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. <p>Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben der Rücklaufquote, bezogen auf die Studienvisite, wird die Gesamtrate dargestellt.</p> <p>Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten). Diese Daten werden mittels Balkendiagramm (Bar Chart) für jede Symptomskala grafisch dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. <p>Die Symptomatik wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen.</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30</p>	

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	- ^a	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja	- ^b
<p>ITT: Intention to treat a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. b: Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt.</p>						

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie, daher wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet, die einzelnen Verzerrungsaspekte werden allerdings kommentiert: Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. In der vorliegenden Nutzenbewertung beträgt der Unterschied zwischen dem Efficacy Analysis Set und dem Safety Analysis Set lediglich

2 Patienten, sodass keine Verzerrung bezüglich des Unterschieds zu erwarten ist. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Tabelle 4-57: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
Gesamtrate ^a über alle Zeitpunkte	107/150 (71,3)
Compliance-Rate^b pro geplante Visite	
Baseline	14/16 (87,5)
Zyklus 3, Tag 1	13/16 (81,3)
Zyklus 5, Tag 1	9/16 (56,3)
Zyklus 7, Tag 1	12/16 (75,0)
Zyklus 9, Tag 1	11/16 (68,8)
Zyklus 11, Tag 1	9/16 (56,3)
Zyklus 13, Tag 1	5/16 (31,3)
Zyklus 16, Tag 1	6/16 (37,5)
Zyklus 19, Tag 1	8/16 (50,0)
Zyklus 22, Tag 1	6/16 (37,5)
Zyklus 25, Tag 1	4/16 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	2/16 (12,5)
Zyklus 31, Tag 1	2/16 (12,5)
Zyklus 34, Tag 1	2/16 (12,5)
Zyklus 37, Tag 1	2/16 (12,5)
Visite zum Ende der Behandlung	2/16 (12,5)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten in der Teilpopulation (N'), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat, geteilt wird.</p> <p>b: Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set).</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-58: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N ^a =14) (N=16)
Gesamtrate ^a über alle Zeitpunkte	107/150 (71,3)
Rücklaufquote^b pro geplante Visite	
Baseline	14/14 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	13/14 (92,9)
Zyklus 5, Tag 1	9/13 (69,2)
Zyklus 7, Tag 1	12/13 (92,3)
Zyklus 9, Tag 1	11/13 (84,6)
Zyklus 11, Tag 1	9/13 (69,2)
Zyklus 13, Tag 1	5/11 (45,5)
Zyklus 16, Tag 1	6/11 (54,5)
Zyklus 19, Tag 1	8/11 (72,7)
Zyklus 22, Tag 1	6/10 (60,0)
Zyklus 25, Tag 1	4/7 (57,1)
Zyklus 28, Tag 1	2/6 (33,3)
Zyklus 31, Tag 1	2/5 (40,0)
Zyklus 34, Tag 1	2/3 (66,7)
Zyklus 37, Tag 1	2/3 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	2/3 (66,7)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^a: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten in der Teilpopulation (N^a), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat, geteilt wird.</p> <p>b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (N^a), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Es wiesen 14 Patienten von 16 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 auf. Zu Baseline betrug die Compliance-Rate entsprechend 87,5%.

Patienten, welche über einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert verfügten, erzielten bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte eine Rücklaufquote von durchgängig mindestens 33%. Die Compliance-Rate und die Rücklaufquote sind in Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58 zusammengefasst.

Aufgrund der Compliance-Rate, der hohen Zahl an Zensierungen sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Von Behandlungszyklus 28 bis zur Visite zum Ende der Behandlung lagen Daten von lediglich 2 Patienten vor, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht sicher auszuschließen ist.

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

Tabelle 4-59: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik

Analyse	Population
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-98 (Anhang) bis Tabelle 4-105 (Anhang)
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-97 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-106 (Anhang) bis Tabelle 4-113 (Anhang)
	Abbildung 4-51 (Anhang) bis Abbildung 4-66 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-67
	Abbildung 4-35 (Anhang) bis Abbildung 4-50 (Anhang)
Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	Abbildung 4-6, Abbildung 4-8, Abbildung 4-10, Abbildung 4-12, Abbildung 4-14, Abbildung 4-16, Abbildung 4-18, Abbildung 4-20
	Tabelle 4-114 (Anhang) bis Tabelle 4-121 (Anhang)
Mittlere Veränderung der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Abbildung 4-7, Abbildung 4-9, Abbildung 4-11, Abbildung 4-13, Abbildung 4-15, Abbildung 4-17, Abbildung 4-19, Abbildung 4-21
	Tabelle 4-122 (Anhang) bis Tabelle 4-129 (Anhang)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30 Bei der Bewertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist zu beachten, dass diese jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei niedrigere Werte eine geringere Symptomatik anzeigen. Für die Symptomskalen bedeutet damit eine Abnahme des Scores eine Verbesserung der Symptomatik.	

Symptomlast zu Baseline gemäß den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Zu Baseline zeigte sich für keine der Symptome des EORTC QLQ-C30 eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger et al. 2020 (45) (siehe 0).

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

Für die Symptomskala Fatigue berichten 5 Patienten (35,7%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 3 Patienten (21,4%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichten (Tabelle 4-60).

Im Zeitverlauf hatten bis Behandlungszyklus 25 über zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline, außer beim Zyklus 22, zu welchem der Anteil an Patienten mit Verbesserung oder stabilem Status bei 50% lag (Abbildung 4-6).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich zu den meisten Zeitpunkten eine Reduktion bzw. ein Gleichbleiben des Scores. Es war daher keine klinisch relevante Verschlechterung der Fatigue im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-7 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,65; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,35; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

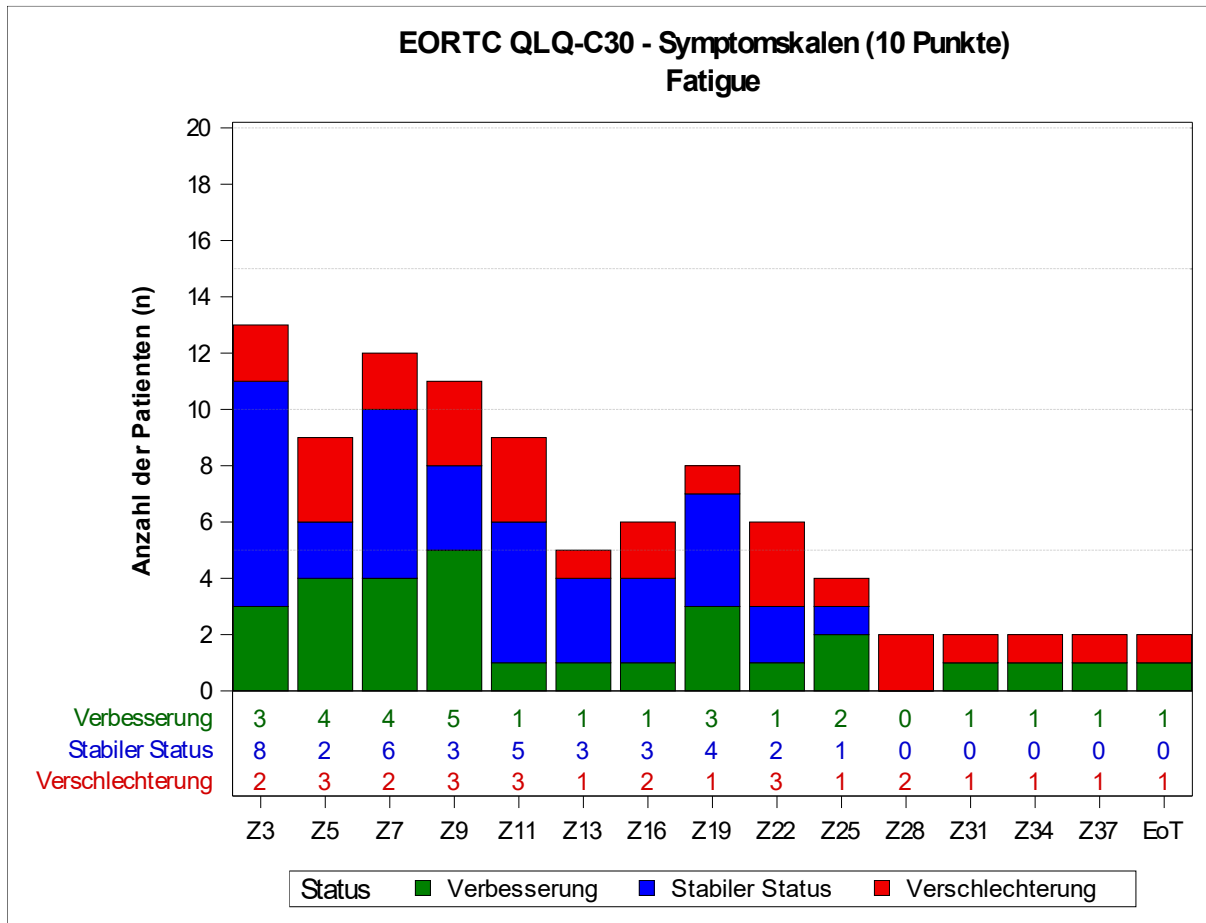


Abbildung 4-6: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

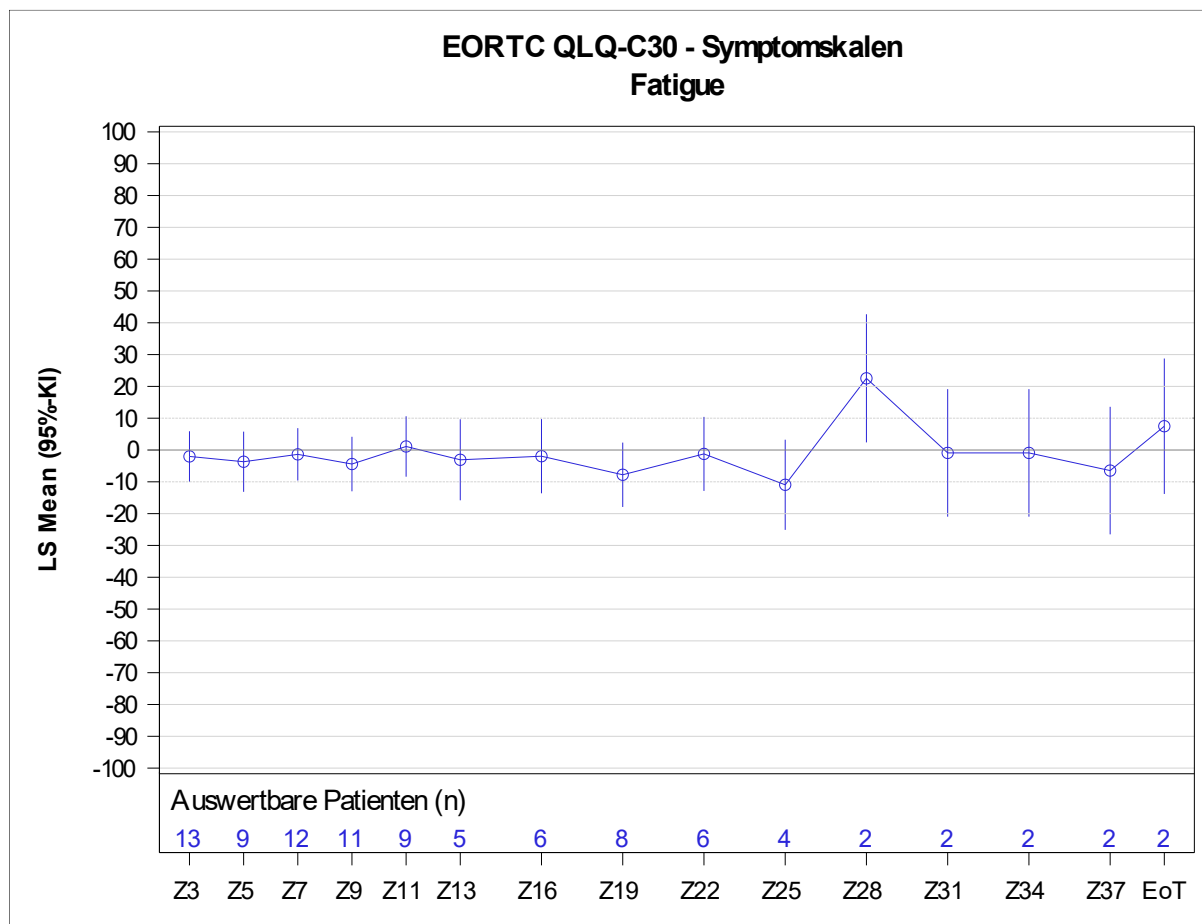


Abbildung 4-7: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

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

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Schmerzen berichten 5 Patienten (35,7%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu einem Patienten (7,1%), der eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-61).

Im Zeitverlauf hatten bis Behandlungszyklus 22 über 60% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-8).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich zu den meisten Zeitpunkten eine Reduktion bzw. ein Gleichbleiben des Scores. Es war daher keine klinisch relevante Verschlechterung der Schmerzen im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-9 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,65; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

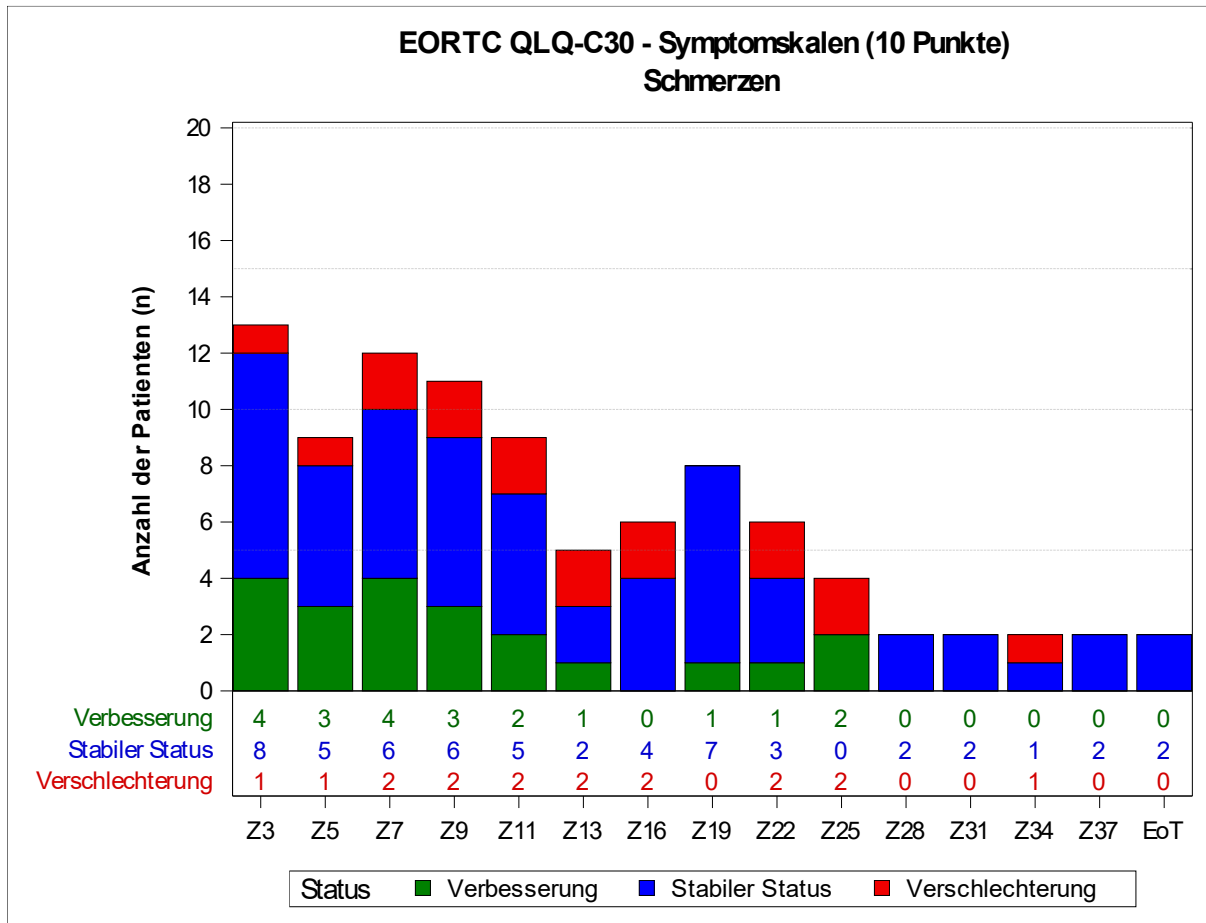


Abbildung 4-8: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung) EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

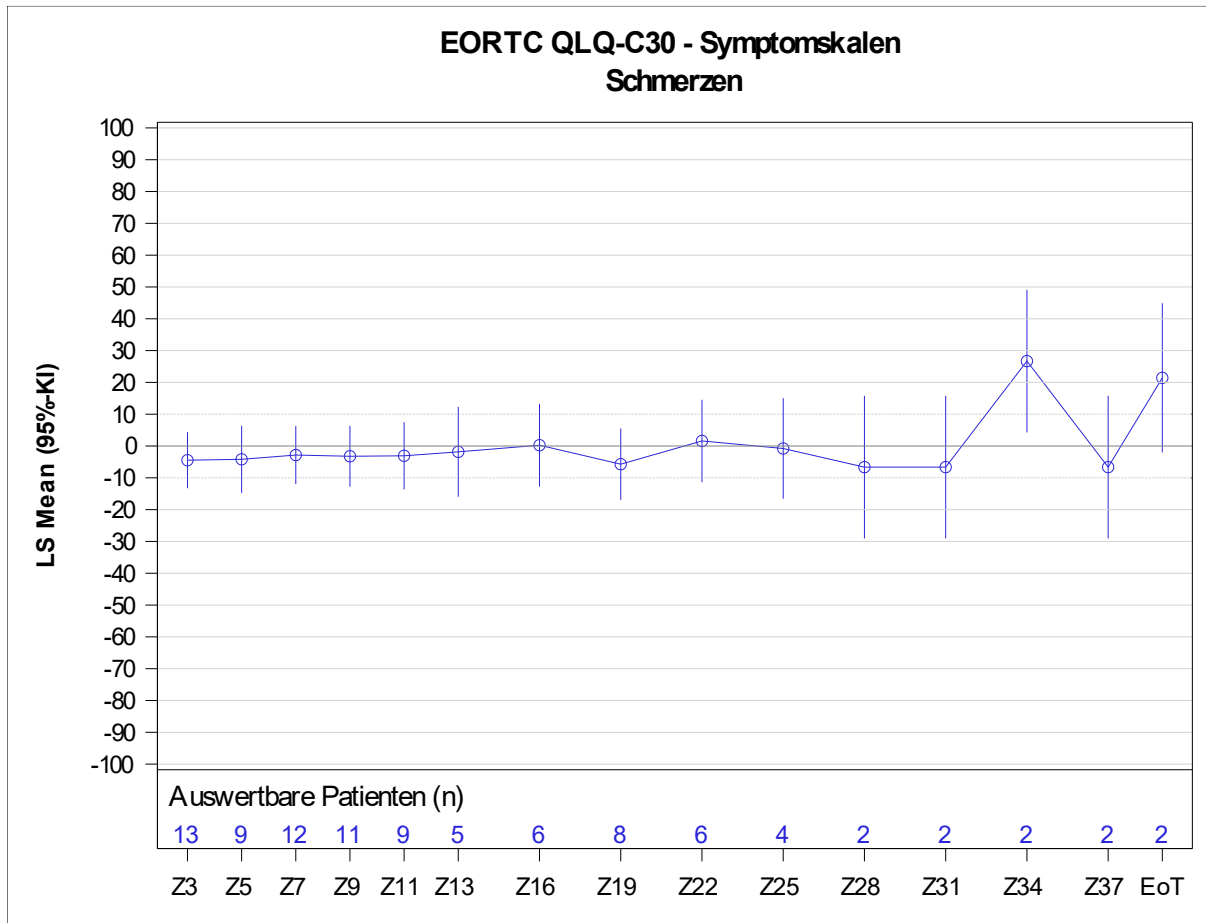


Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichteten 2 Patienten (14,3%) eine klinisch relevante Verbesserung, dem gegenüber steht ein Patient (7,1%), der eine klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-62).

Im Zeitverlauf blieben bis zum Behandlungszyklus 25 die Mehrheit der Patienten stabil oder zeigten eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber Baseline, mit Ausnahme von Zyklus 13, zu welchem 3 der 5 beobachteten Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung zeigten (Abbildung 4-10).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich zu den meisten Zeitpunkten keine relevanten Veränderungen des Scores für Übelkeit und Erbrechen. Aufgrund des niedrigen Symptomscores zu Baseline ist hier für den überwiegenden Anteil der Patienten keine klinisch relevante Verbesserung gegenüber Baseline möglich. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-11 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N^a=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^a: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

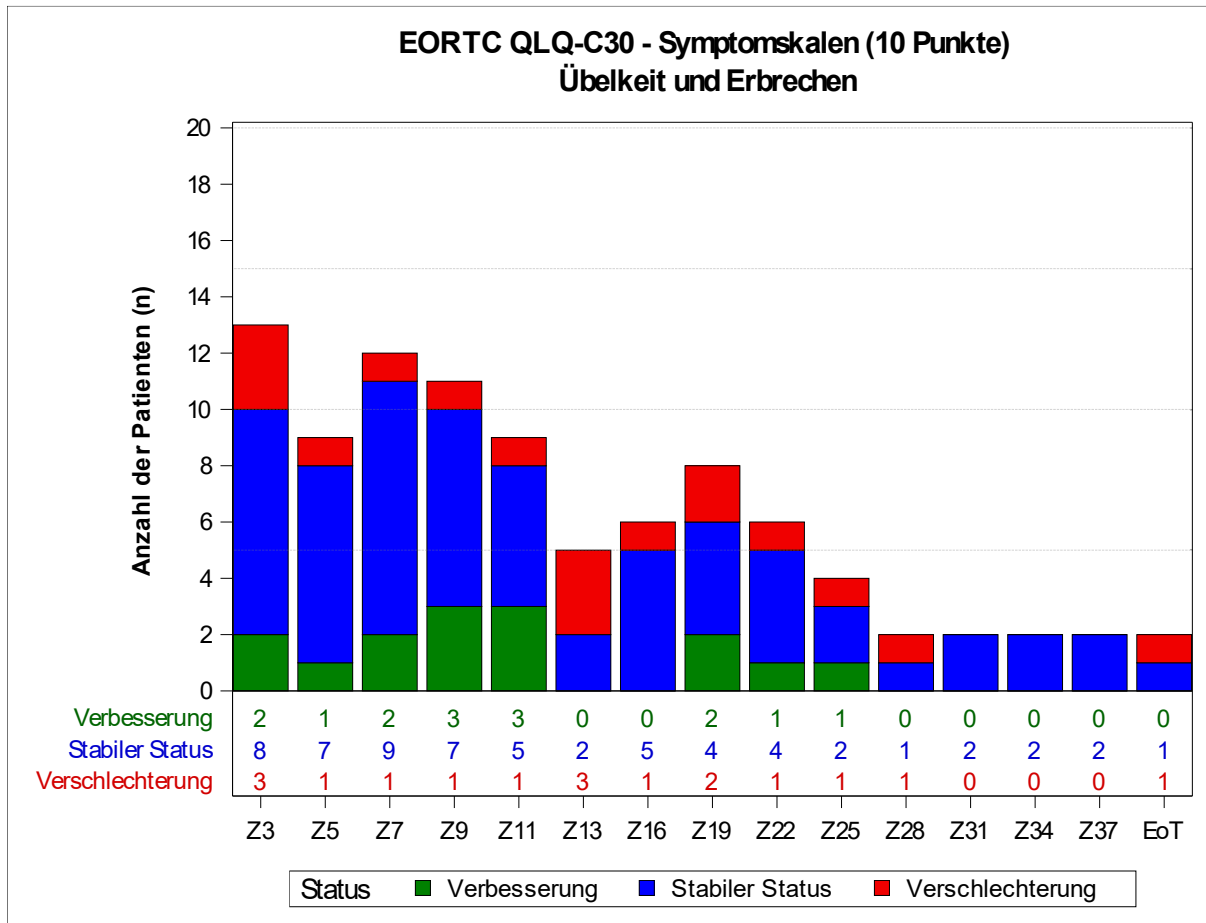


Abbildung 4-10: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis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

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

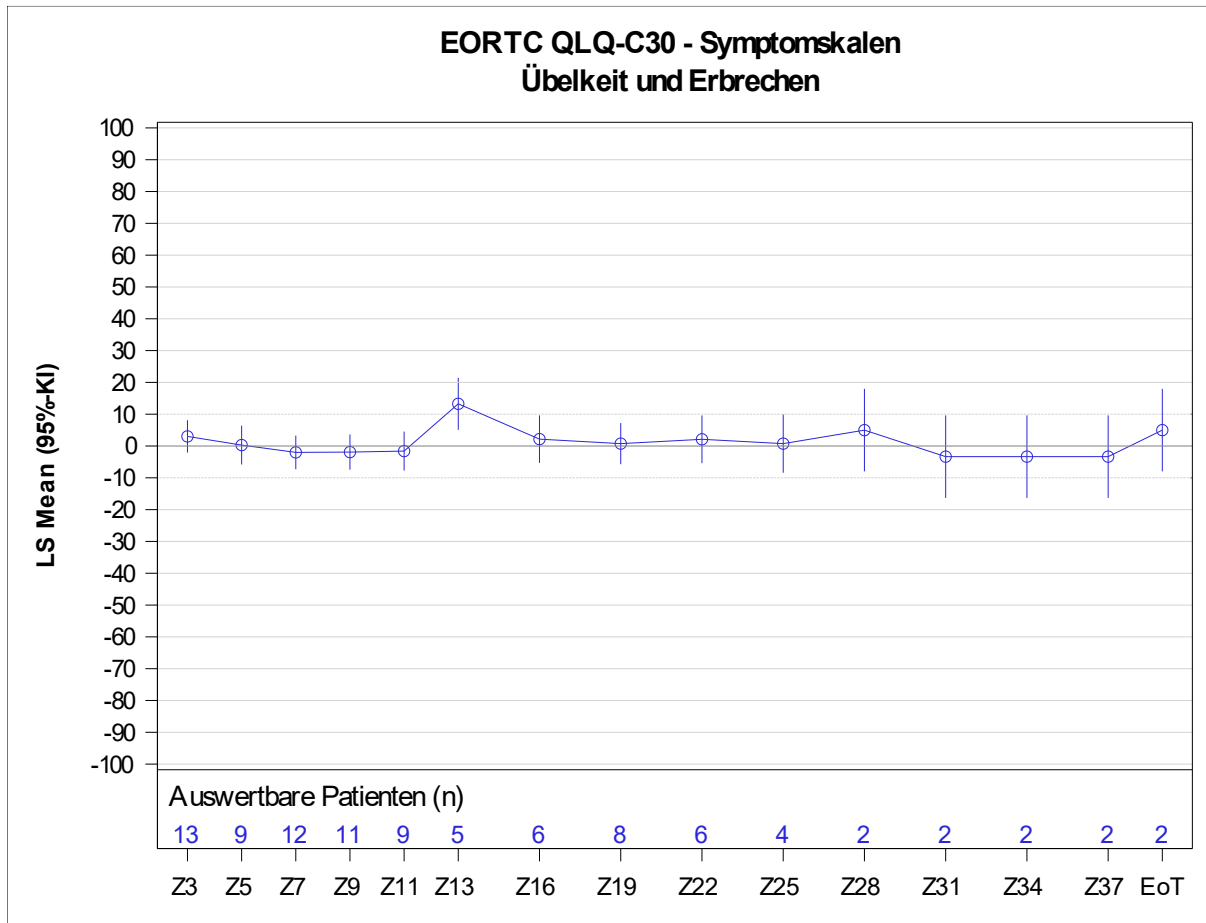


Abbildung 4-11: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

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

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Dyspnoe berichteten 2 Patienten (14,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung. Eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete ein Patient (7,1%) (Tabelle 4-63).

Im Zeitverlauf hatten bis Behandlungszyklus 25 meist über drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-12).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich leichte Schwankungen zwischen einer Reduktion und einem Anstieg des Scores über alle Behandlungszyklen hinweg. Aufgrund des niedrigen Symptomscores zu Baseline ist hier für den überwiegenden Anteil der Patienten keine klinisch relevante Verbesserung gegenüber Baseline möglich. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-13 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

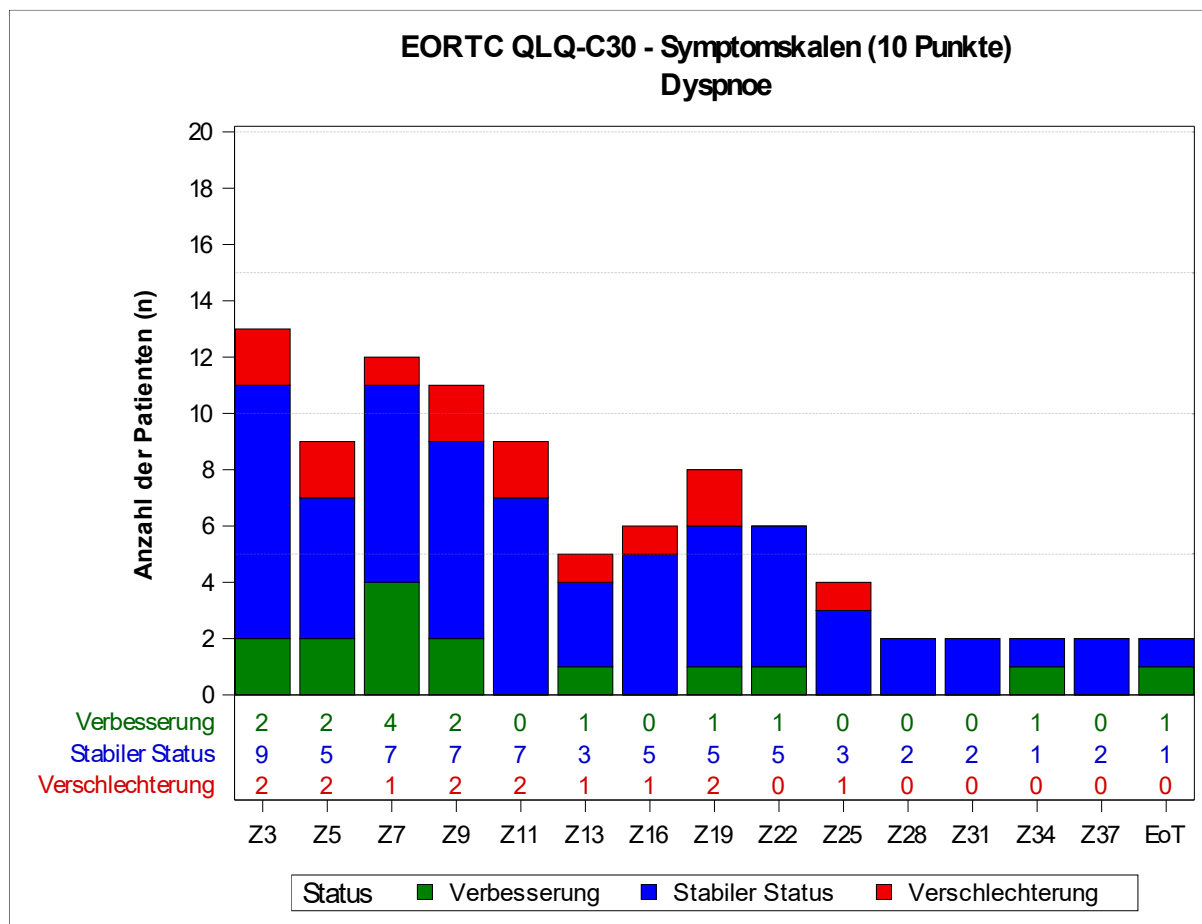


Abbildung 4-12: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

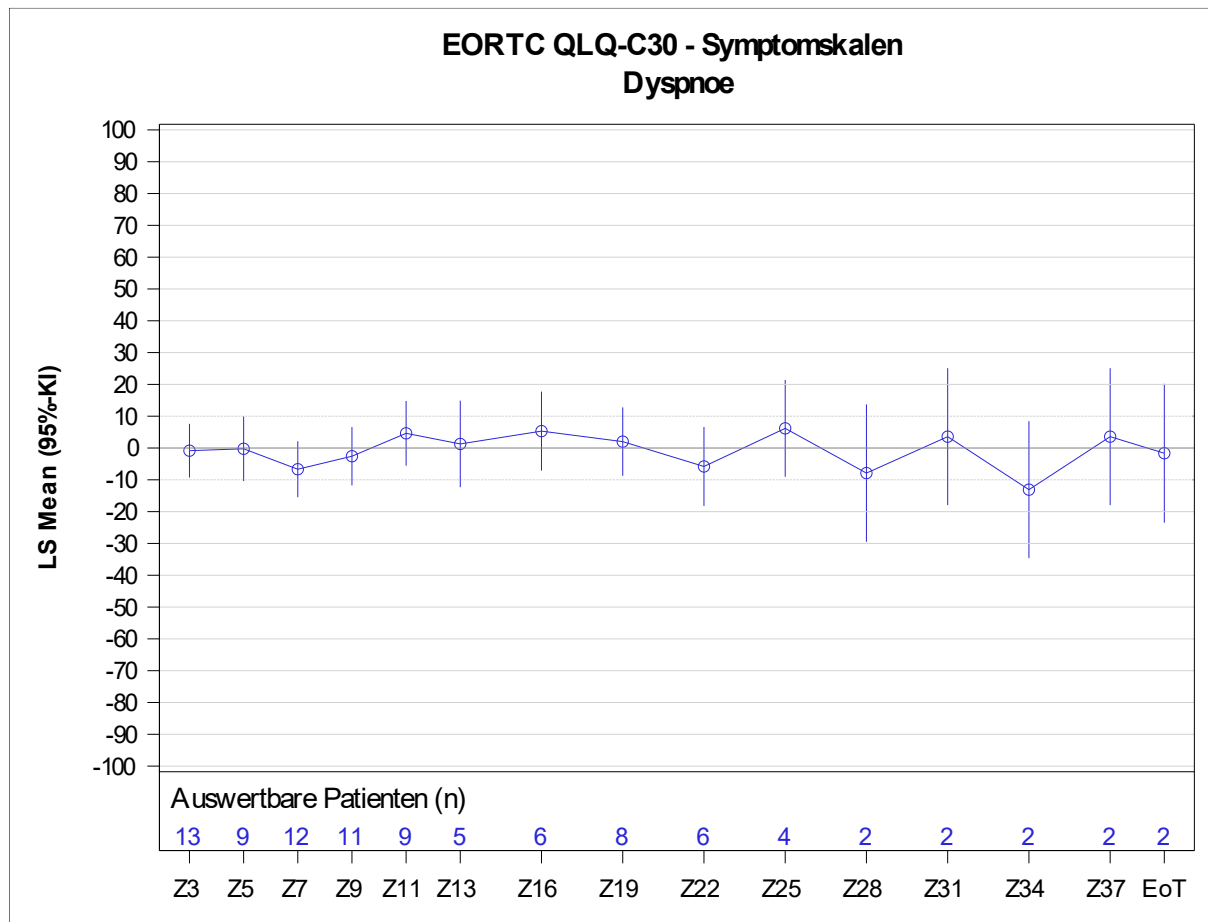


Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement;

n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichteten 2 Patienten (14,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 2 Patienten (14,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-64).

Im Zeitverlauf hatten bis zum Behandlungszyklus 22 meist über zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil. Zu Zyklus 25 zeigten 3 der 4 beobachteten Patienten eine Verschlechterung (Abbildung 4-14).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich für die Zyklen 3 bis 19 Reduktionen des Scores, was auf eine Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit hindeutet. Für die Zyklen 22 bis 28 nahm der Score leicht zu. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-15 und Tabelle 4-58).

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

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,35; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

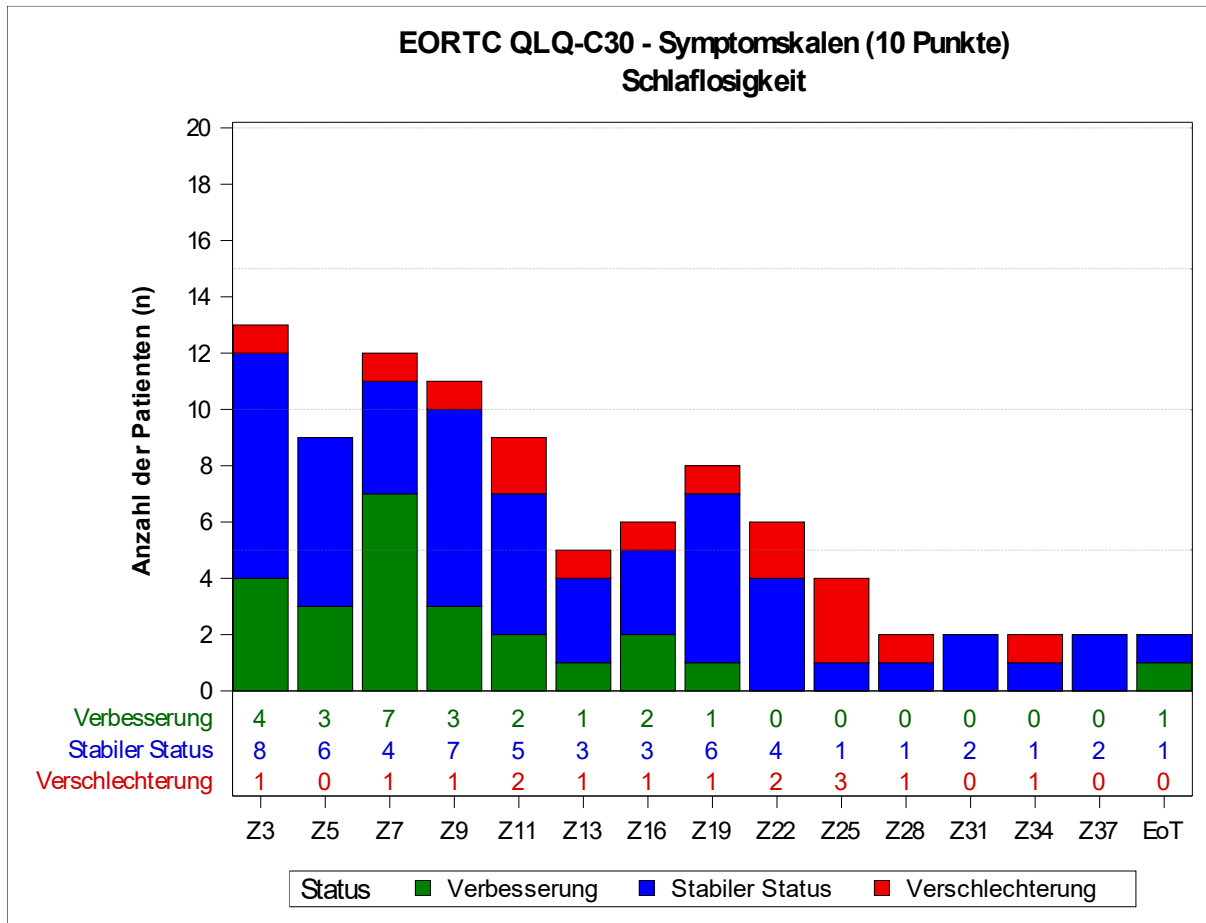


Abbildung 4-14: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

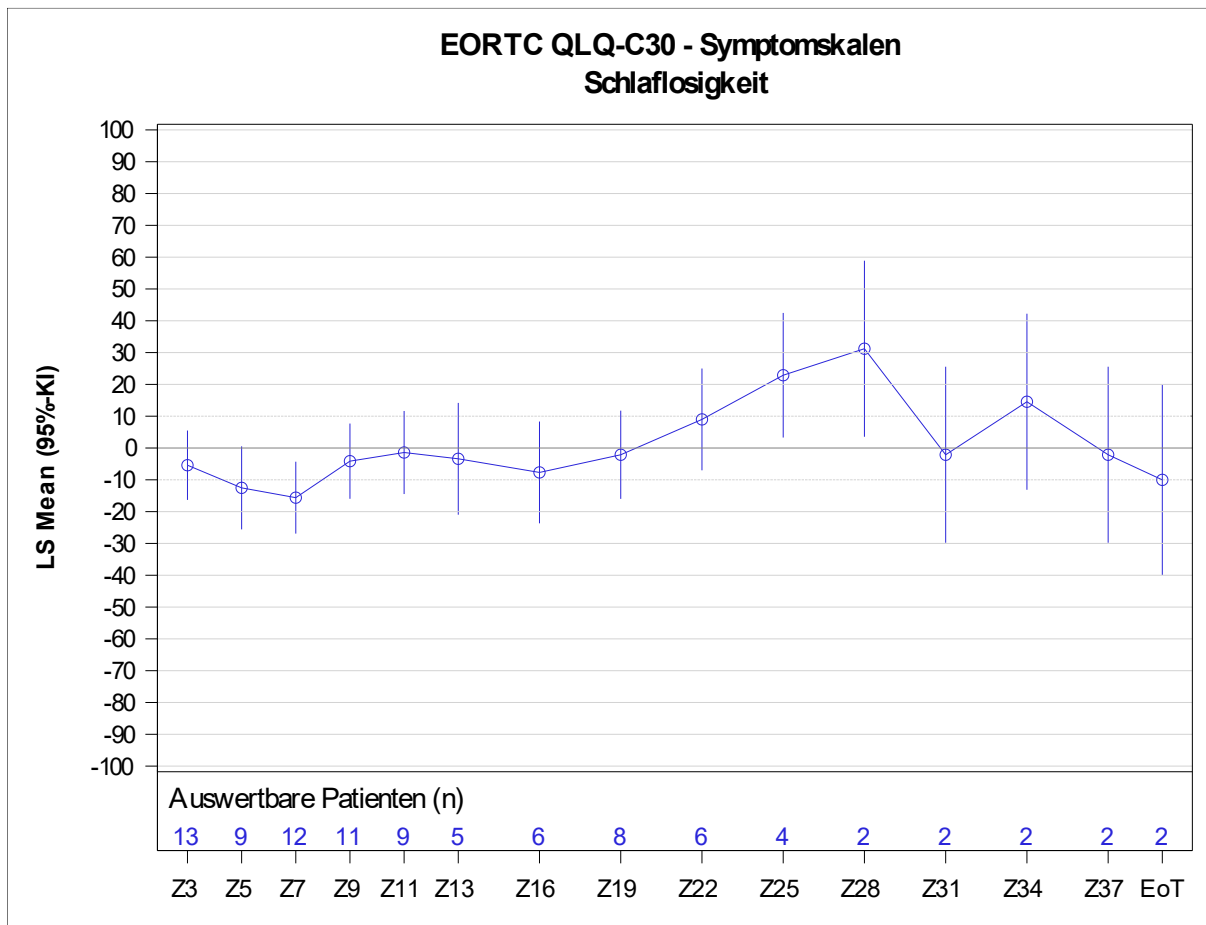


Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement;

n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Appetitverlust berichteten keine Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung oder eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (0,0%) (Tabelle 4-65).

Im Zeitverlauf hatten bis Behandlungszyklus 25 mehr als 75% der Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-16).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich über alle Behandlungszyklen hinweg leichte Schwankungen des Scores. Aufgrund des niedrigen Ausgangswertes der Symptomskala Appetitverlust ist hier für den überwiegenden Anteil der Patienten keine klinisch relevante Verbesserung gegenüber Baseline möglich. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-17 und Tabelle 4-58).

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

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

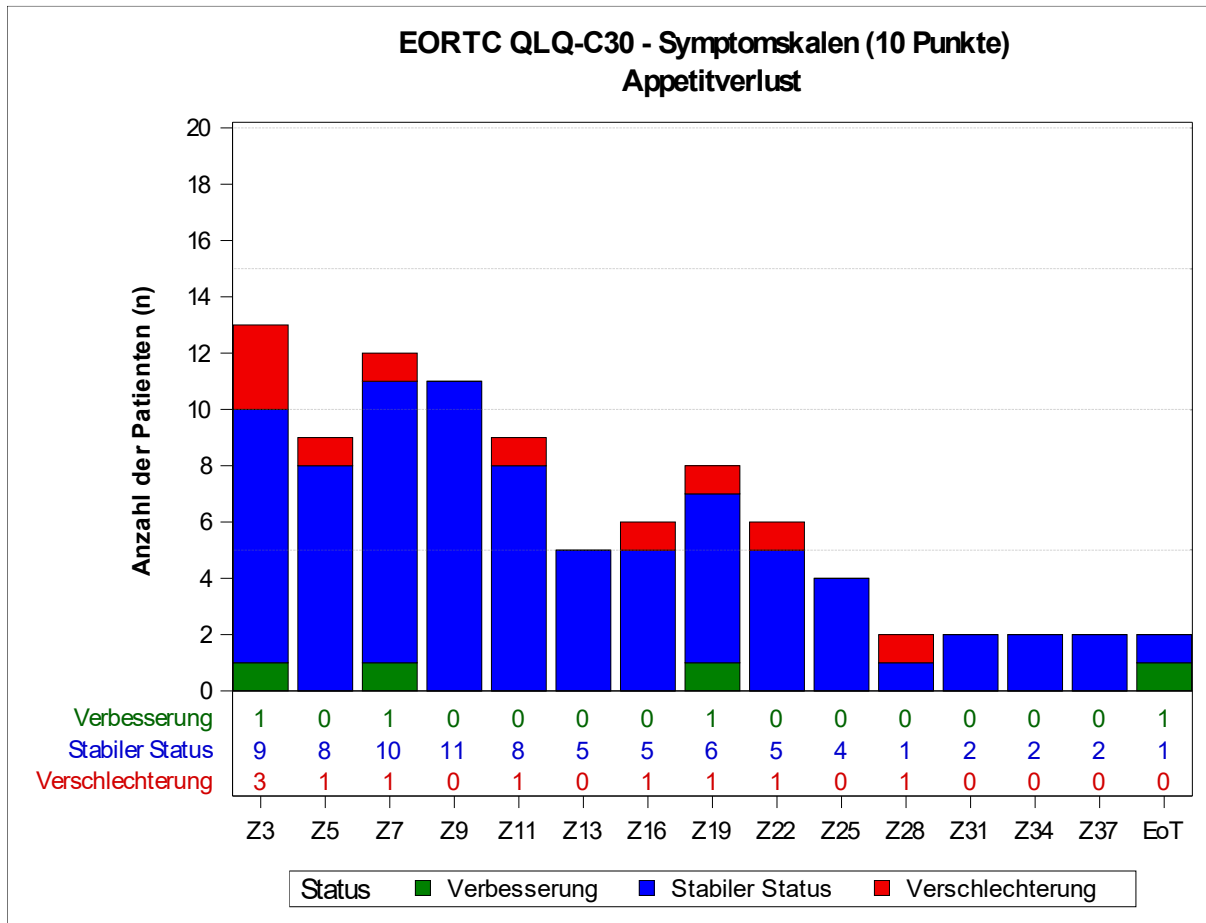


Abbildung 4-16: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

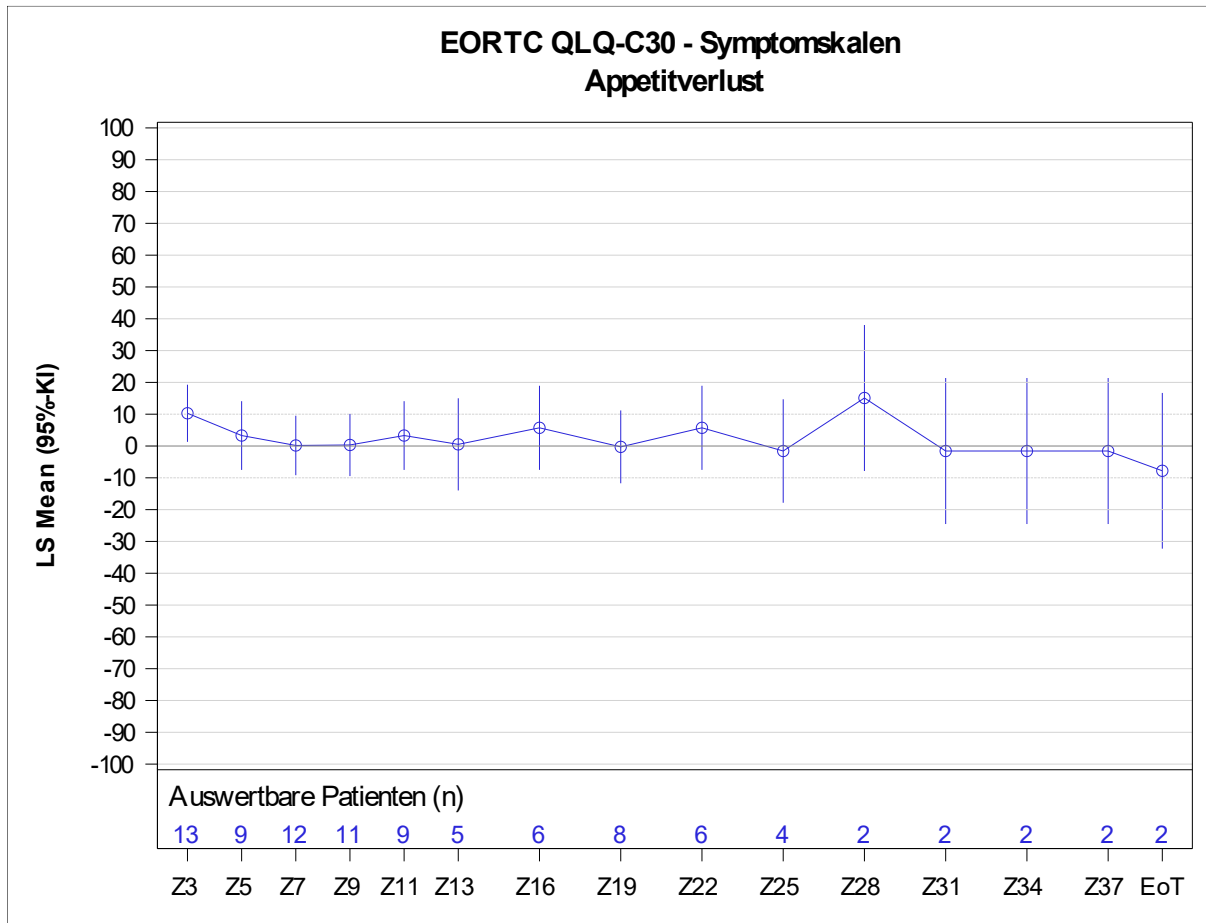


Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Verstopfung berichteten 2 Patienten (14,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 3 Patienten (21,4%) eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (Tabelle 4-66).

Im Zeitverlauf hatten bis Behandlungszyklus 25 meist zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-18).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich bis zum Behandlungszyklus 25 ein Anstieg bzw. ein Gleichbleiben des Scores. Es war daher keine klinisch relevante Verschlechterung der Verstopfung im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-19 und Tabelle 4-58).

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

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [16,59; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,82; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied ; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

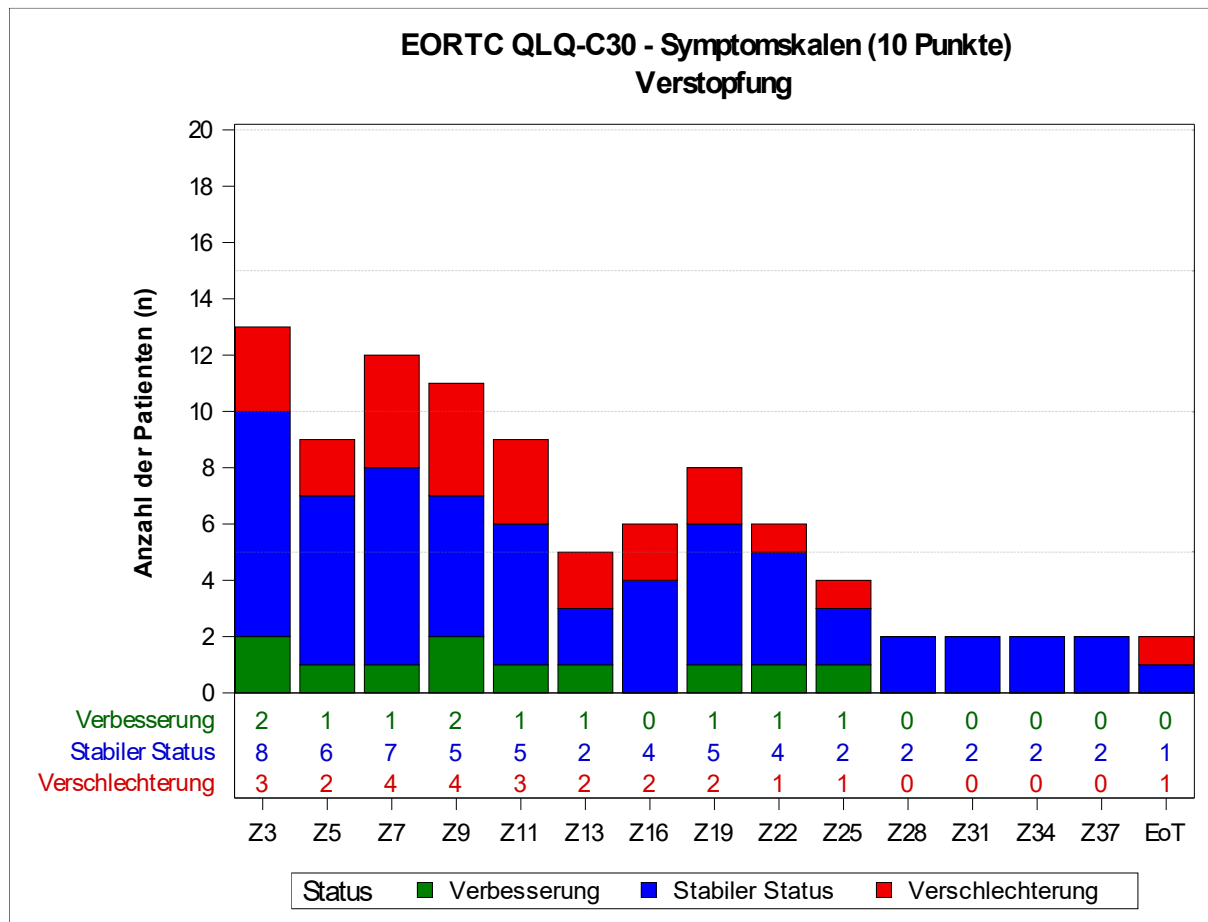


Abbildung 4-18: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

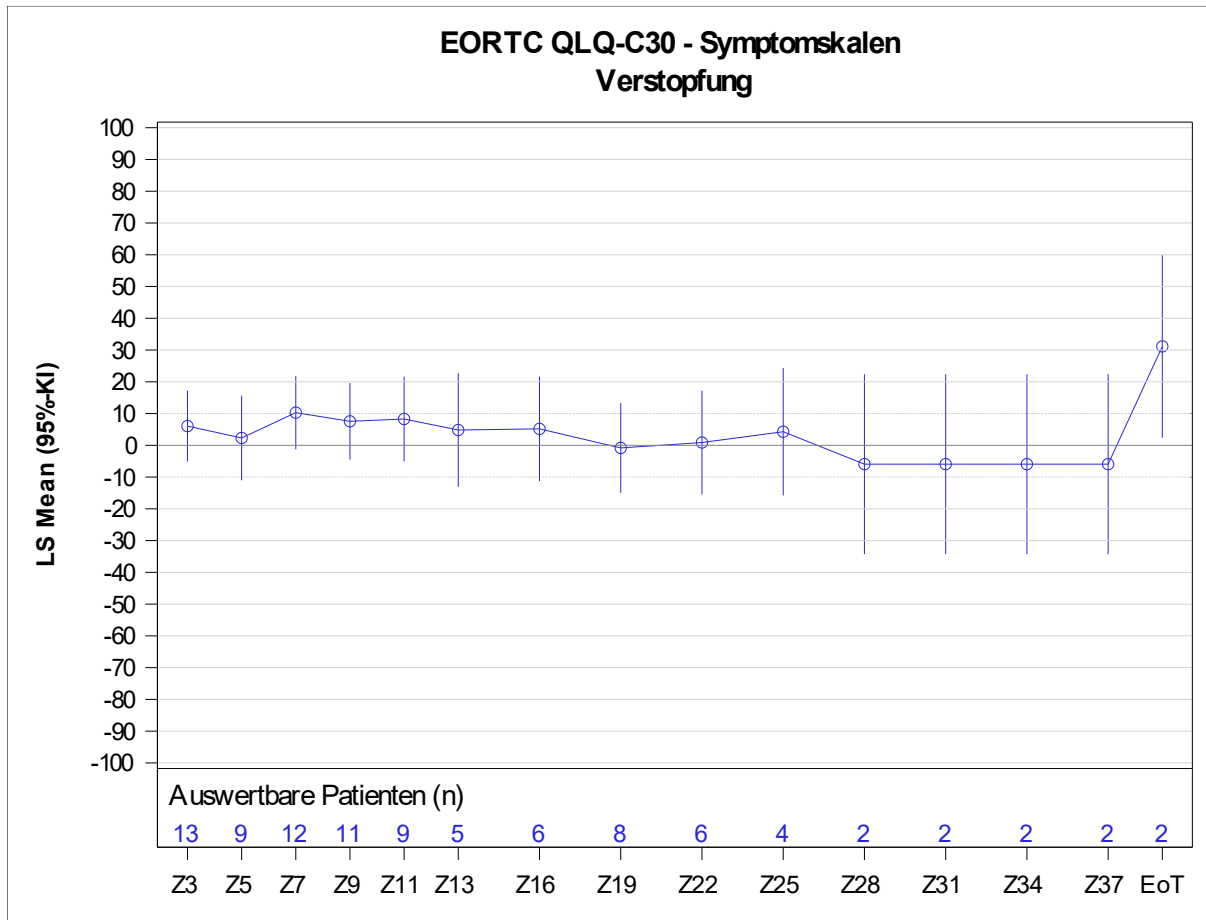


Abbildung 4-19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Symptomskala Diarrhö berichteten keine Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 2 Patienten (14,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-67).

Im Zeitverlauf blieben über alle Behandlungszyklen mehr als 60% der Patienten stabil gegenüber Baseline. Da der mittlere Wert des Scores für Diarrhö zu Baseline bei 0 lag, traten keine klinisch relevanten Verbesserungen auf (Abbildung 4-20).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich leichte Schwankungen zwischen einer Reduktion und einem Anstieg des Scores über alle Behandlungszyklen hinweg. Aufgrund des niedrigen Symptomscores zu Baseline ist hier für den überwiegenden Anteil der Patienten keine klinisch relevante Verbesserung gegenüber Baseline möglich. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-21 und Tabelle 4-58).

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

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N^a=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^a: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

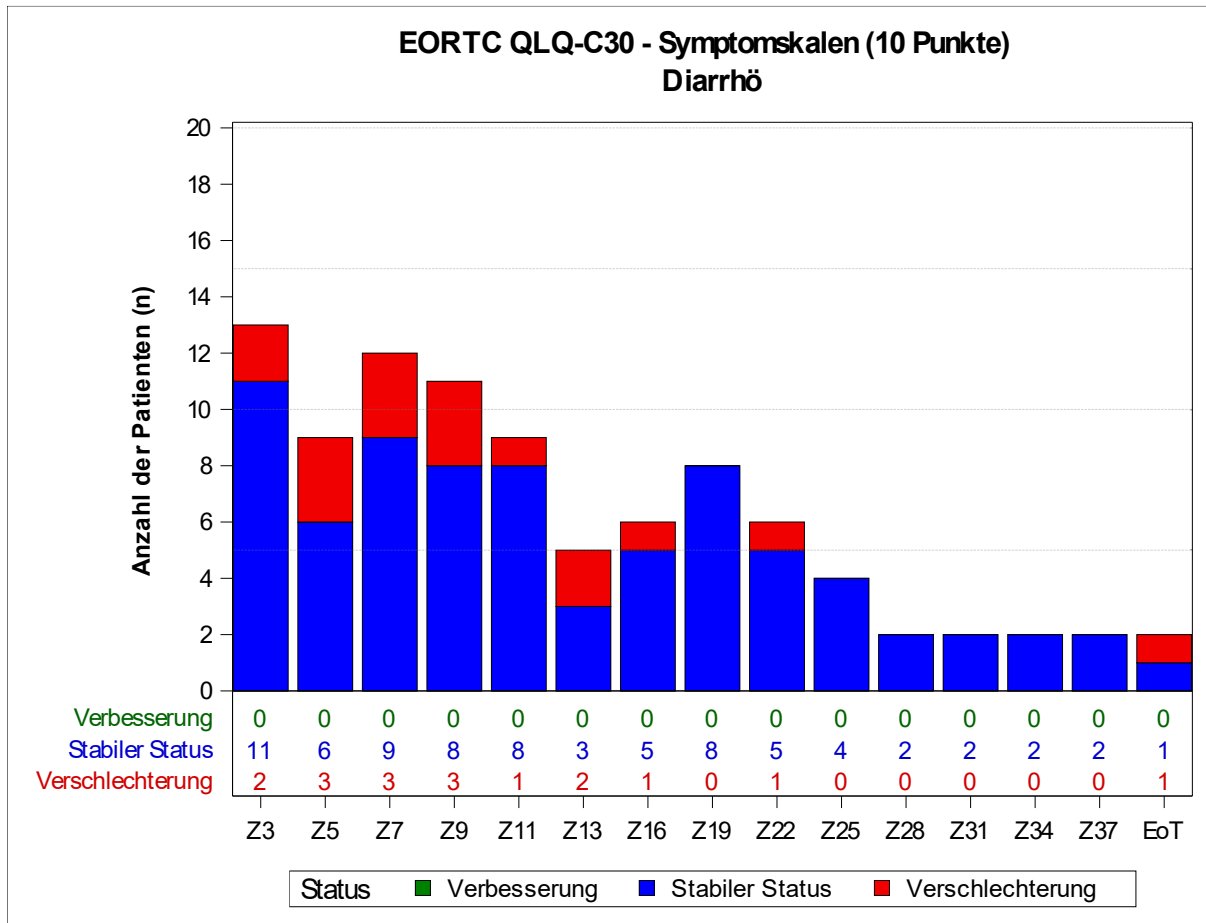


Abbildung 4-20: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

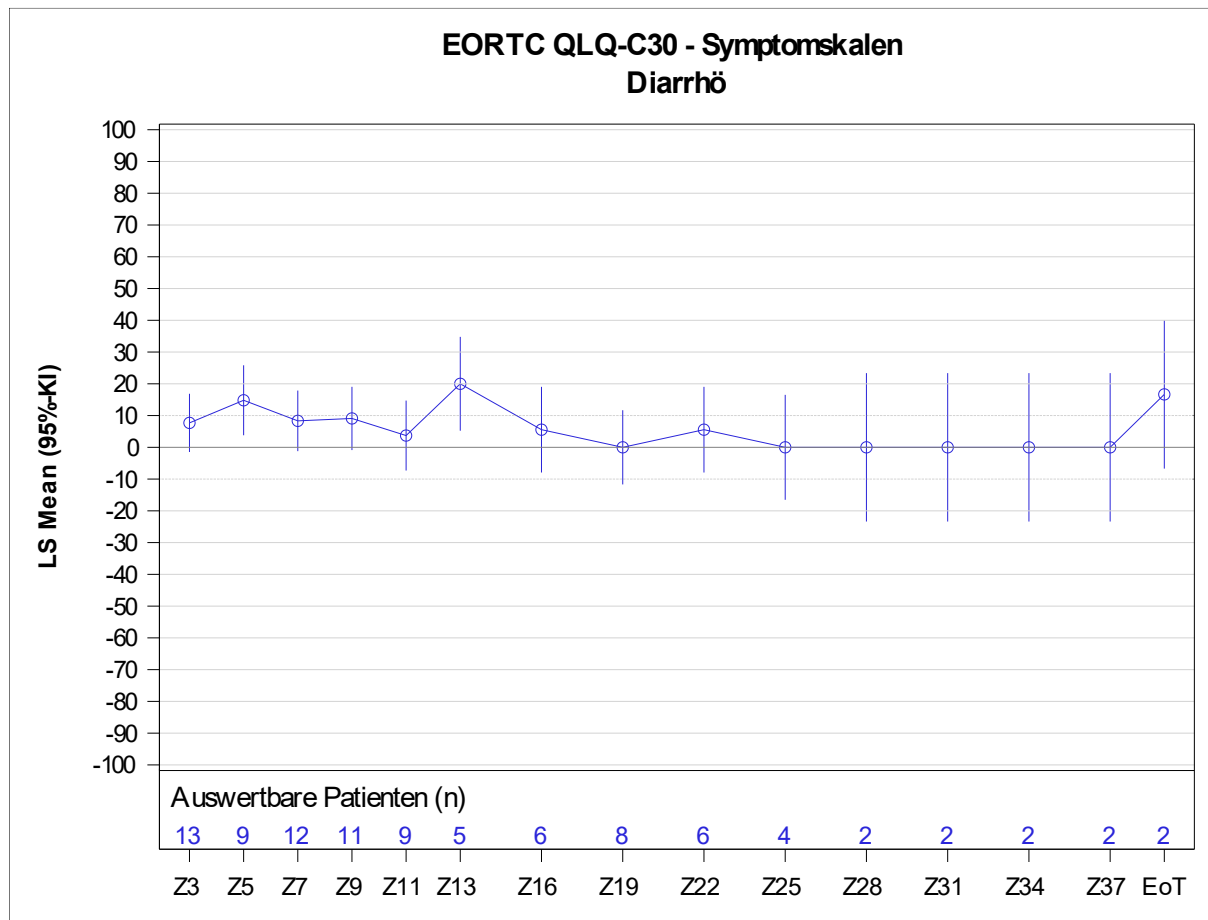


Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d. h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Die Funktionen und der globale Gesundheitsstatus wurden anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Scores der jeweiligen Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse) • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 <p>Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (MID).</p> <p>Die Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgend genannten Ereignisse früher eintrat:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, b) Datum der letzten Bewertung nach Baseline, c) Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. <p>Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben der Rücklaufquote bezogen auf die Studienvisite wird die Gesamtrate dargestellt.</p> <p>Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Daten werden mittels Balkendiagramm (Bar Chart) für jede Funktionsskala und den globalen Gesundheitsstatus grafisch dargestellt.</p>

<p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. <p>Die Funktion und der globale Gesundheitsstatus wurden für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, die Patienten mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 aufwiesen.</p>
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30</p>

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	..a	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja	..b

ITT: Intention to treat
a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
b: Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt.

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie, daher wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet, die einzelnen Verzerrungsaspekte werden allerdings kommentiert: Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Die Compliance-Rate und die Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 (Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58) aufgeführt und wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 bereits diskutiert.

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

Tabelle 4-70: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores

Analyse	Population
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-130 (Anhang) bis Tabelle 4-135 (Anhang)
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-97 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-136 (Anhang) bis Tabelle 4-141 (Anhang)
	Abbildung 4-79 (Anhang) bis Abbildung 4-90 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-71 bis Tabelle 4-76
	Abbildung 4-67 (Anhang) bis Abbildung 4-78 (Anhang)
Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung inkl. dem prozentualen Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung	Abbildung 4-22, Abbildung 4-24, Abbildung 4-26, Abbildung 4-28, Abbildung 4-30, Abbildung 4-32
	Tabelle 4-142 (Anhang) bis Tabelle 4-147 (Anhang)
Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse)	Abbildung 4-23, Abbildung 4-25, Abbildung 4-27, Abbildung 4-29, Abbildung 4-31, Abbildung 4-33
	Tabelle 4-148 (Anhang) bis Tabelle 4-153 (Anhang)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30	

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Baseline

Zu Baseline zeigte sich für keine der Funktionen des EORTC QLQ-C30 eine klinisch relevante Beeinträchtigung gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger et al. 2020 (45) (siehe 0).

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

Für die Skala des globalen Gesundheitsstatus berichtete ein Patient (7,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber 2 Patienten (14,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-71).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mehr als zwei Drittel der Patienten eine Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Das Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung war zu allen Zyklen zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status (Abbildung 4-22).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich über den Behandlungsverlauf leichte Schwankungen zwischen einem Anstieg und einer Reduktion des Scores. Es war daher keine klinisch relevante Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-23 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

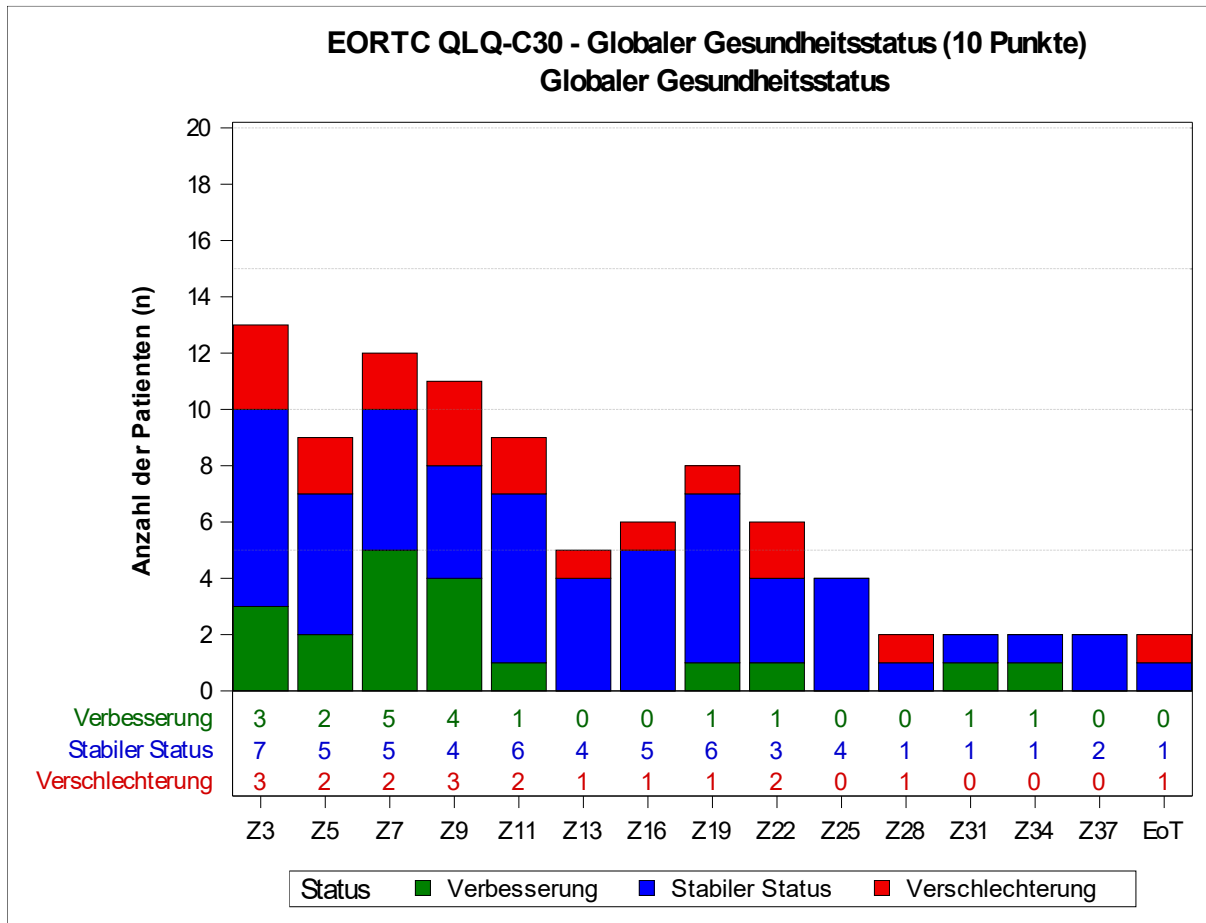


Abbildung 4-22: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

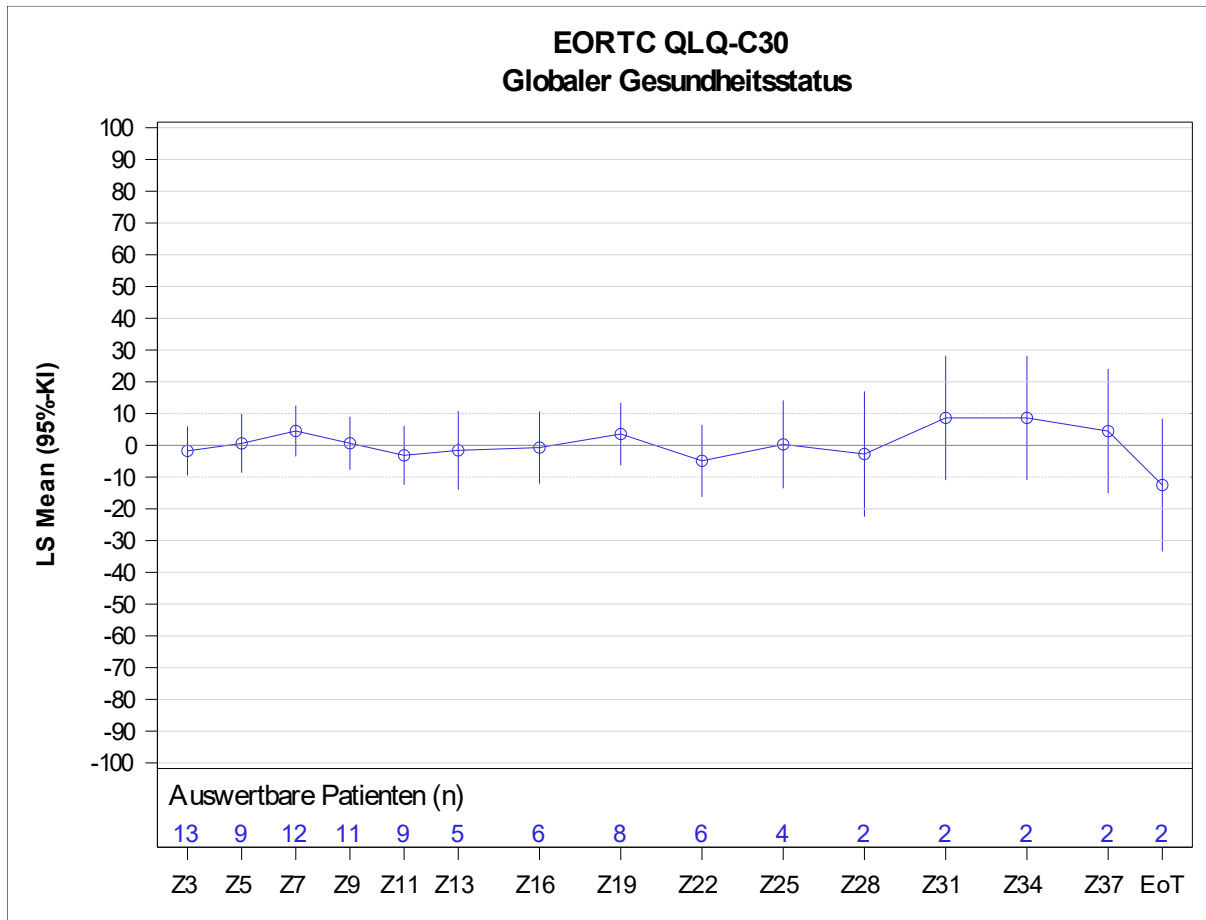


Abbildung 4-23: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Skala der physischen Funktion berichtete ein Patient (7,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 2 Patienten (14,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-72).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen meist mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-24).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich leichte Schwankungen zwischen einer Reduktion und einem Anstieg des Scores über alle Behandlungszyklen hinweg. Es war daher keine klinisch relevante Verschlechterung der physischen Funktion im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-25 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

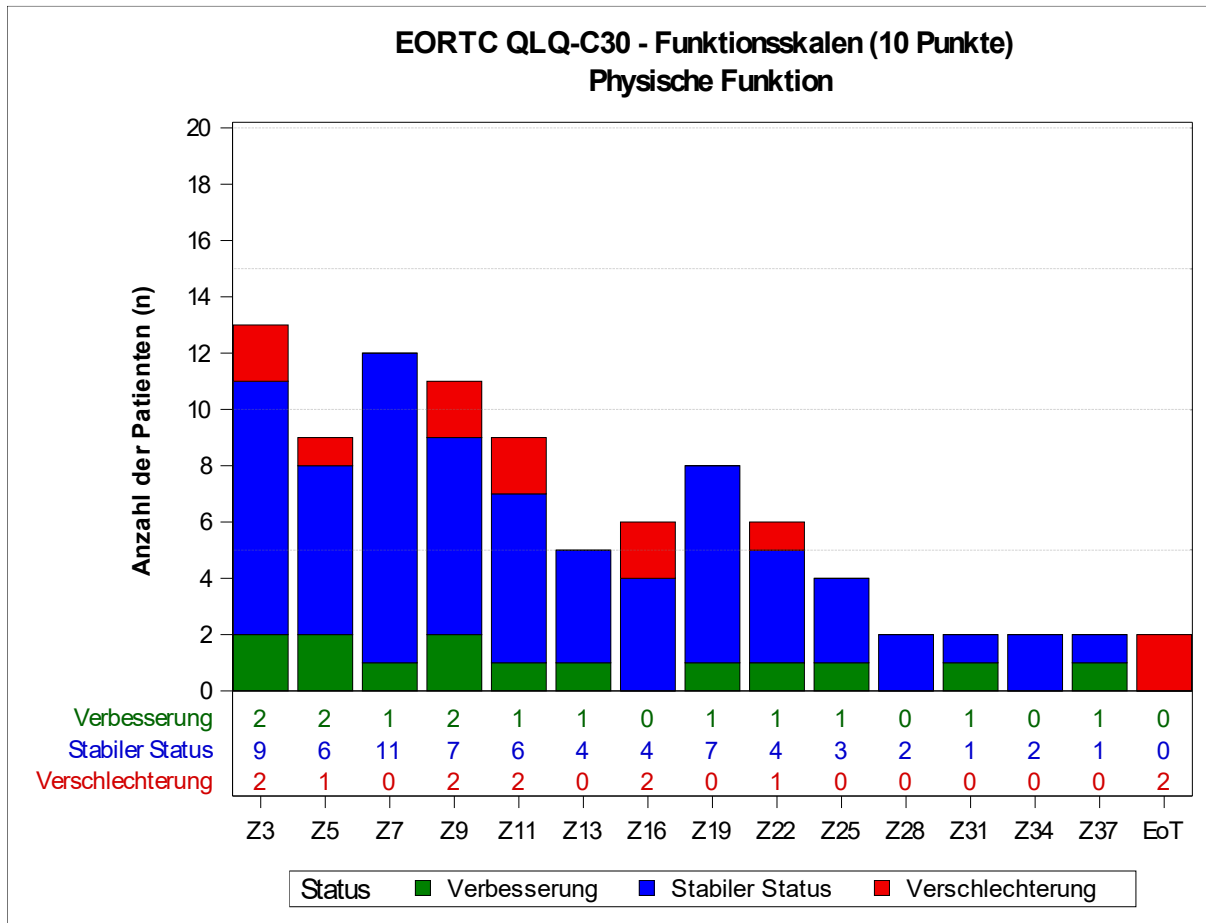


Abbildung 4-24: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

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

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

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

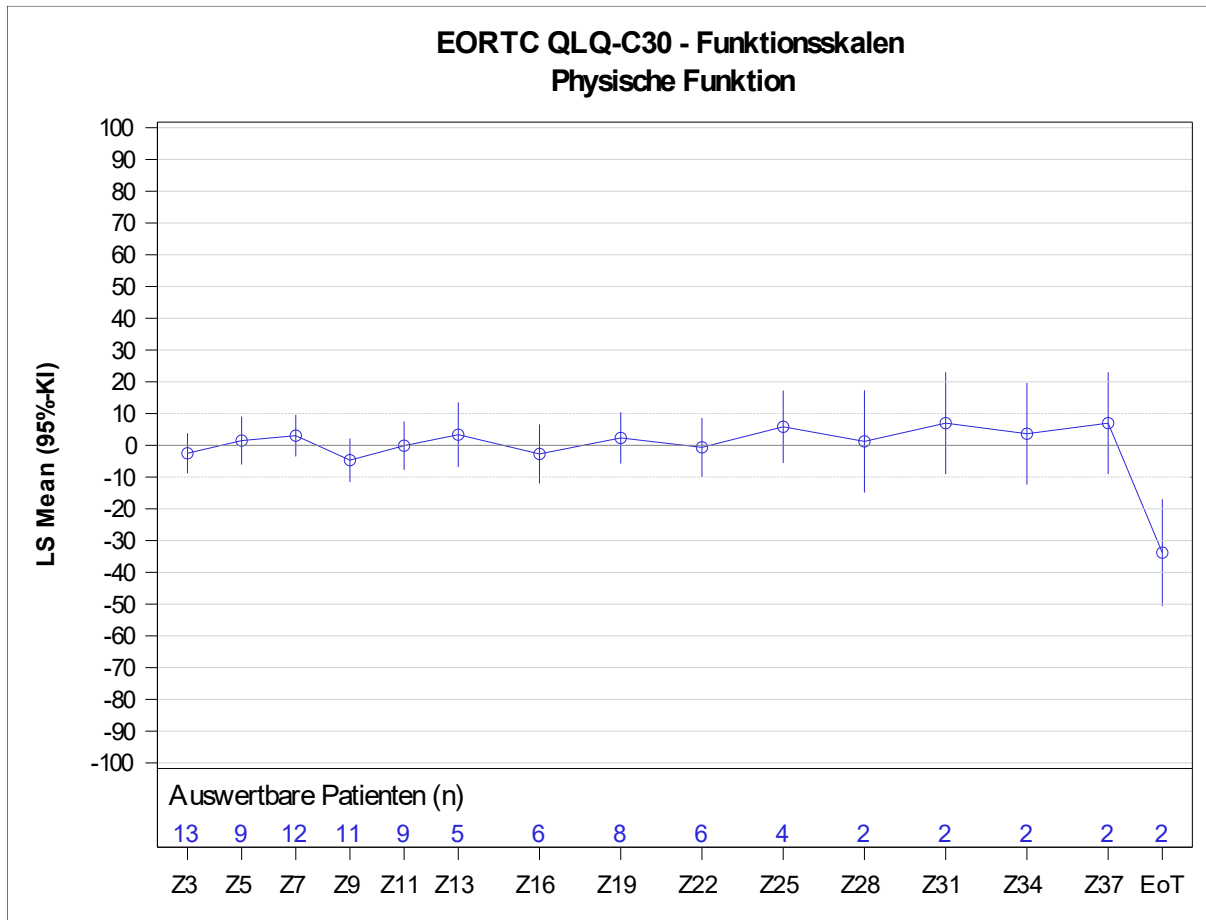


Abbildung 4-25: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Skala der emotionalen Funktion berichteten 2 Patienten (14,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber einem Patienten (7,1%), der eine klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-73).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen meist mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-26).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich ein leichter Anstieg über den Behandlungsverlauf, was auf eine Verbesserung der emotionalen Funktion hinweist. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-27 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

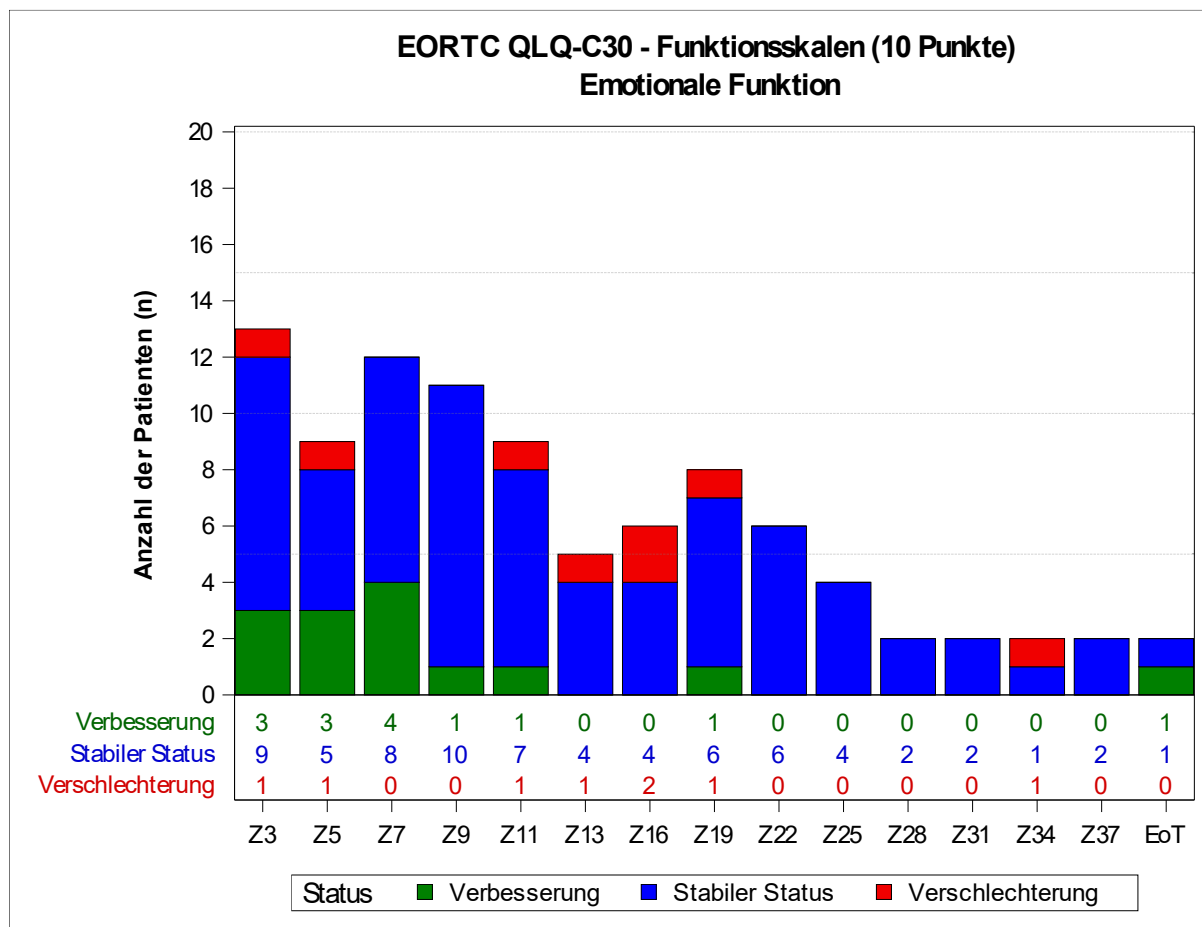


Abbildung 4-26: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

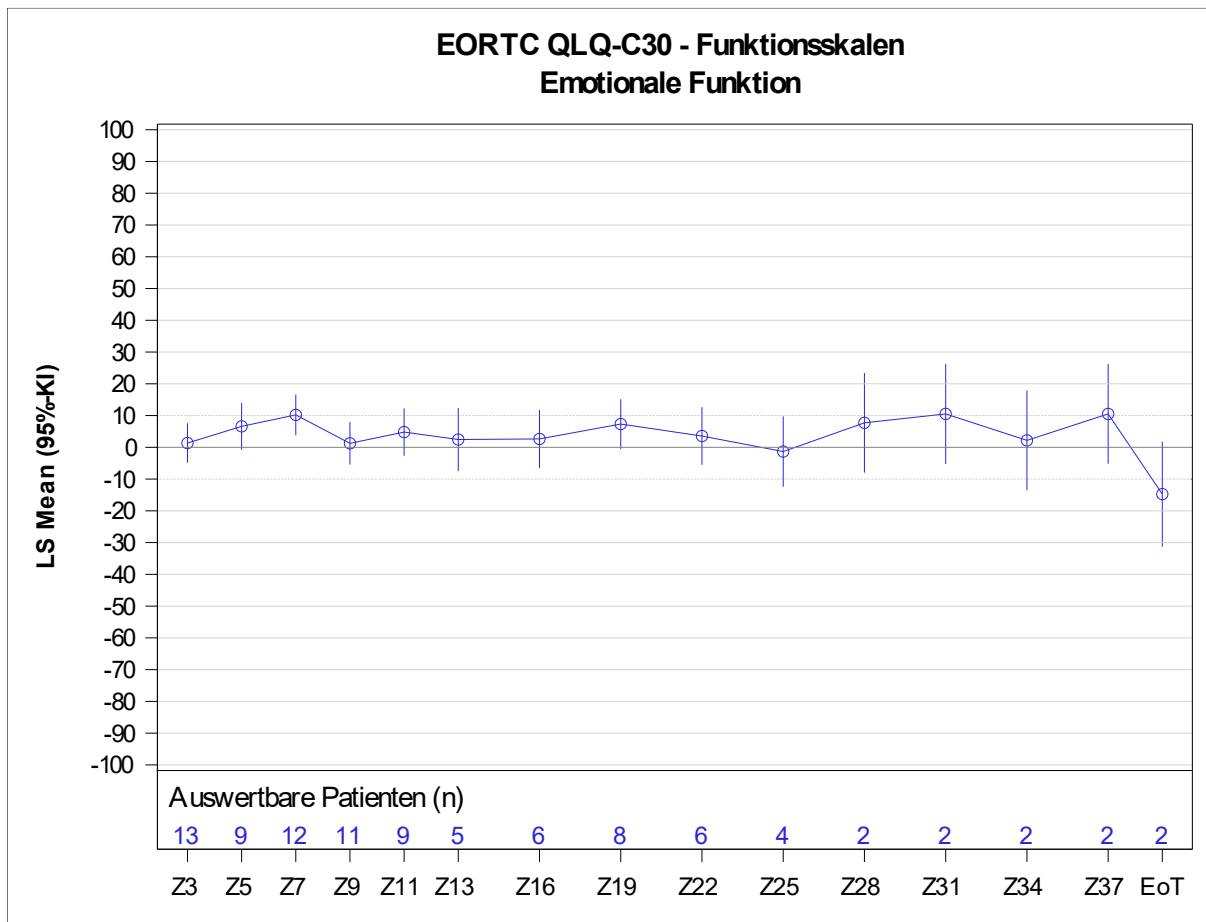


Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Skala der Rollenfunktion berichteten 2 Patienten (14,3%) über eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und ein Patient (7,1%) über eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (Tabelle 4-74).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen meist mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-28).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich leichte Schwankungen zwischen einer Reduktion und einem Anstieg des Scores bis Behandlungszyklus 25. Es war daher keine klinisch relevante Verschlechterung der Rollenfunktion im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-29 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

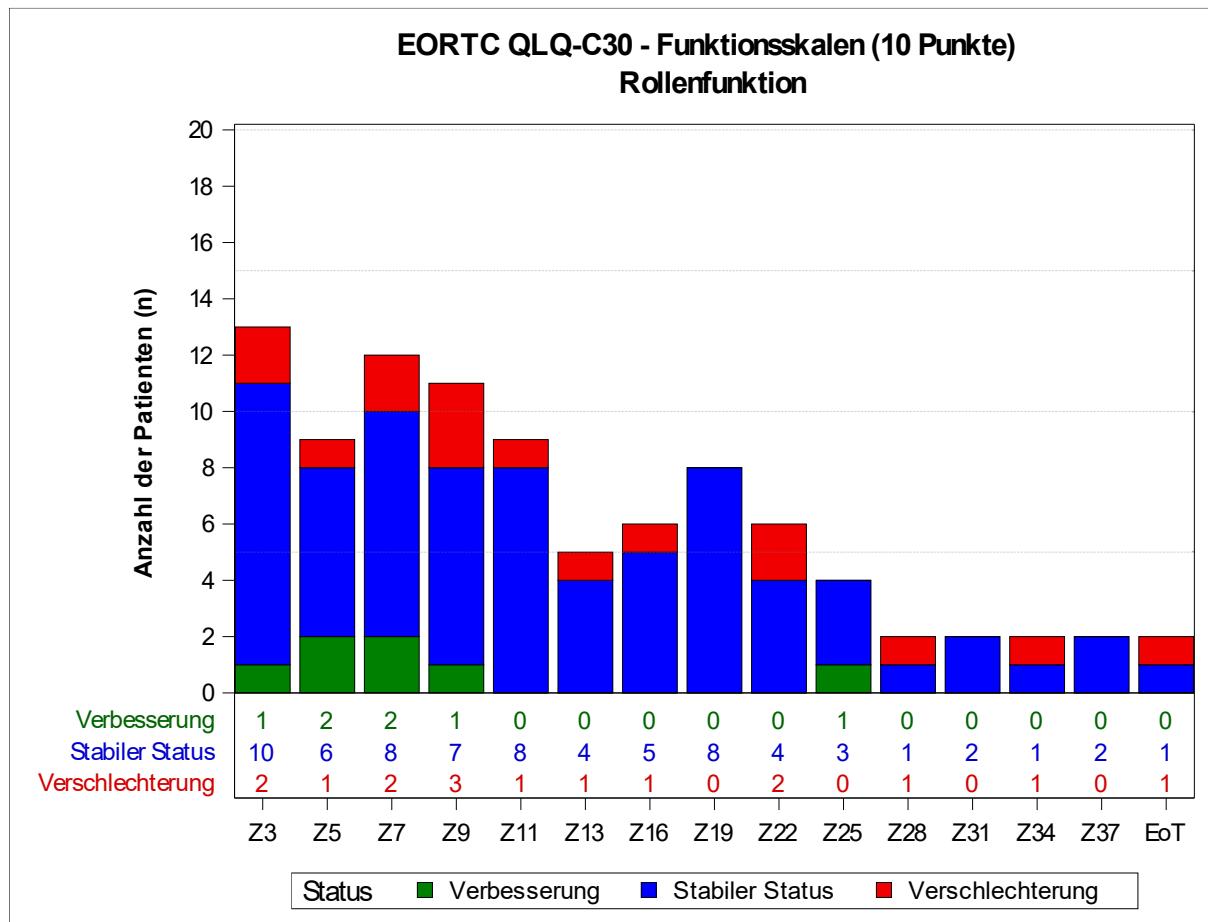


Abbildung 4-28: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

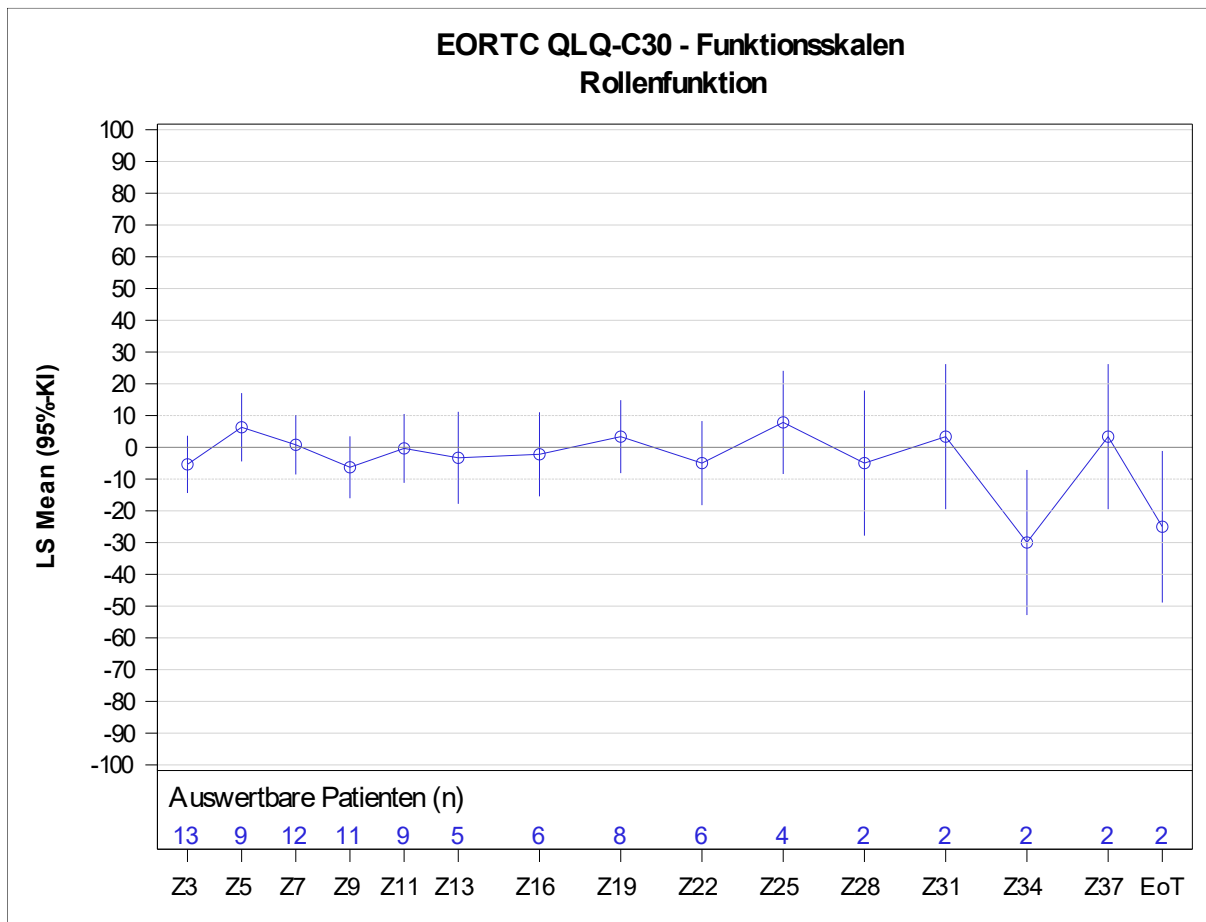


Abbildung 4-29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Skala der kognitiven Funktion berichtete ein Patient (7,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 3 Patienten (21,4%) berichteten eine klinisch relevante Verschlechterung (Tabelle 4-75).

Im Zeitverlauf hatten bis Behandlungszyklus 25 meist über die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung betrug maximal ein Drittel (Abbildung 4-30).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich über den Behandlungsverlauf teils ein Gleichbleiben des Scores mit Tendenz zu einer leichten Verschlechterung der kognitiven Funktion. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-31).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N'=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [12,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

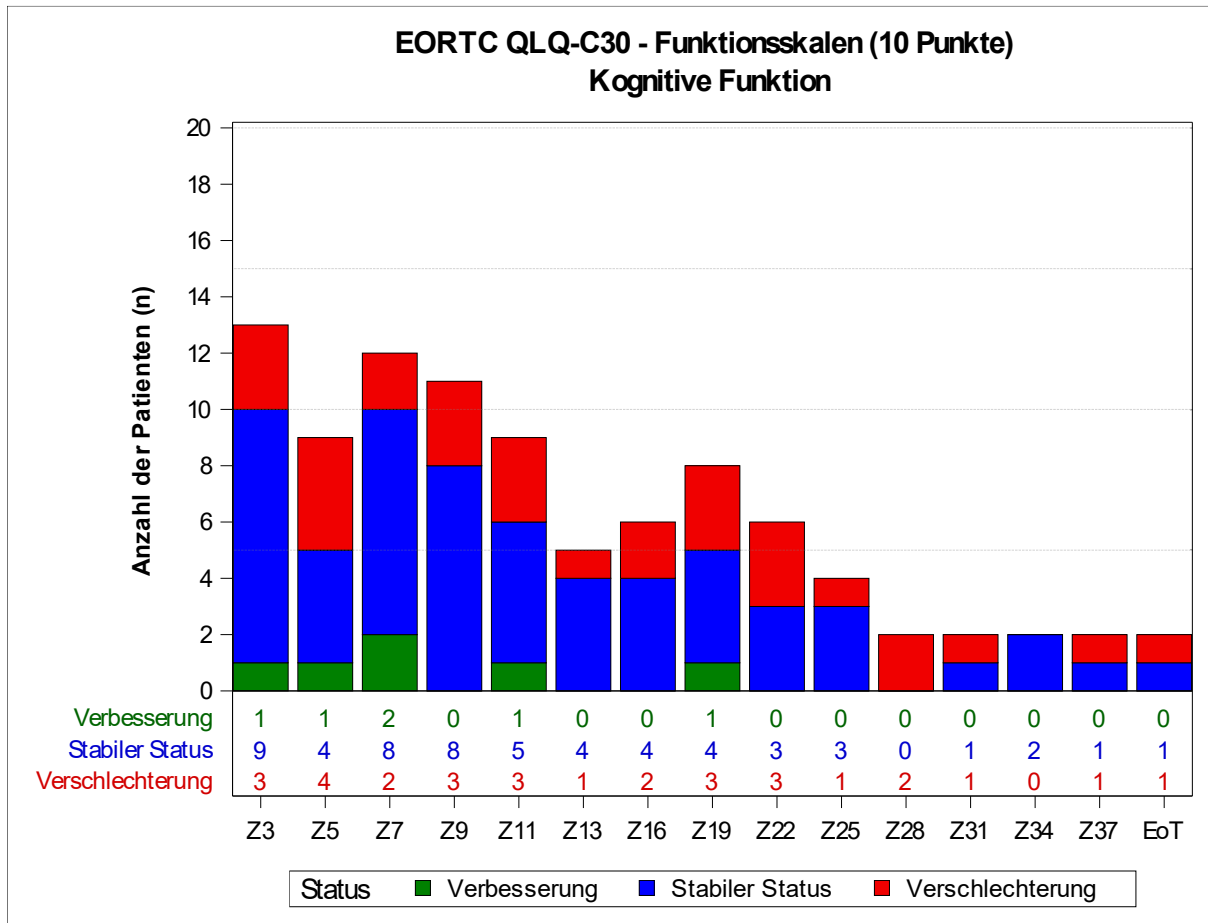


Abbildung 4-30: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

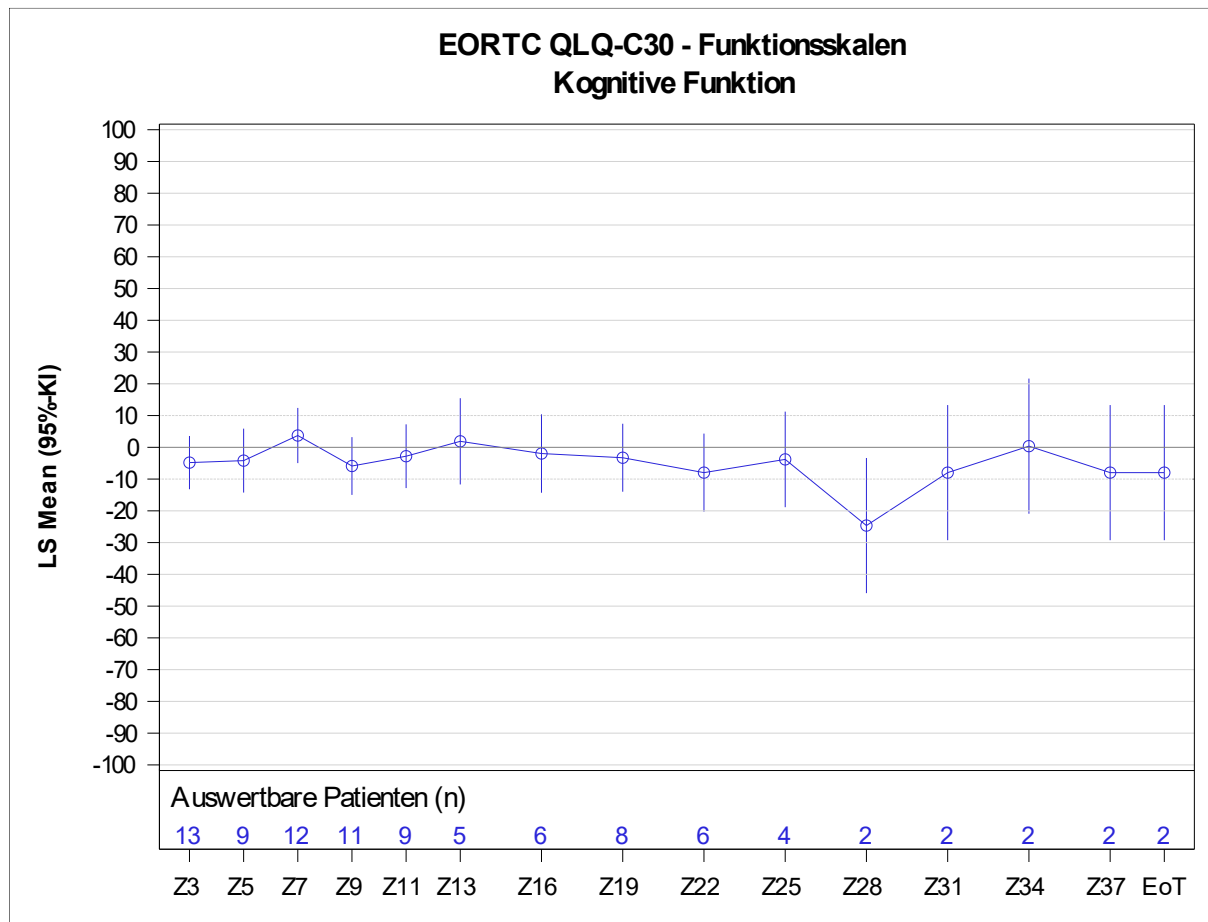


Abbildung 4-31: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

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

Für die Skala der sozialen Funktion berichteten keine Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 2 Patienten (14,3%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-76).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen meist mehr als zwei Drittel der Patienten eine Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Das Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung war daher zu allen Zyklen zugunsten einer Verbesserung oder stabilem Status (Abbildung 4-32).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich ein leichter Anstieg über den Behandlungsverlauf, was auf eine Verbesserung der sozialen Funktion hinweist. Ab Behandlungszyklus 28 lagen lediglich Daten für 2 Patienten vor (Abbildung 4-33 und Tabelle 4-58).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N^a=14) (N=16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,85; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^a: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

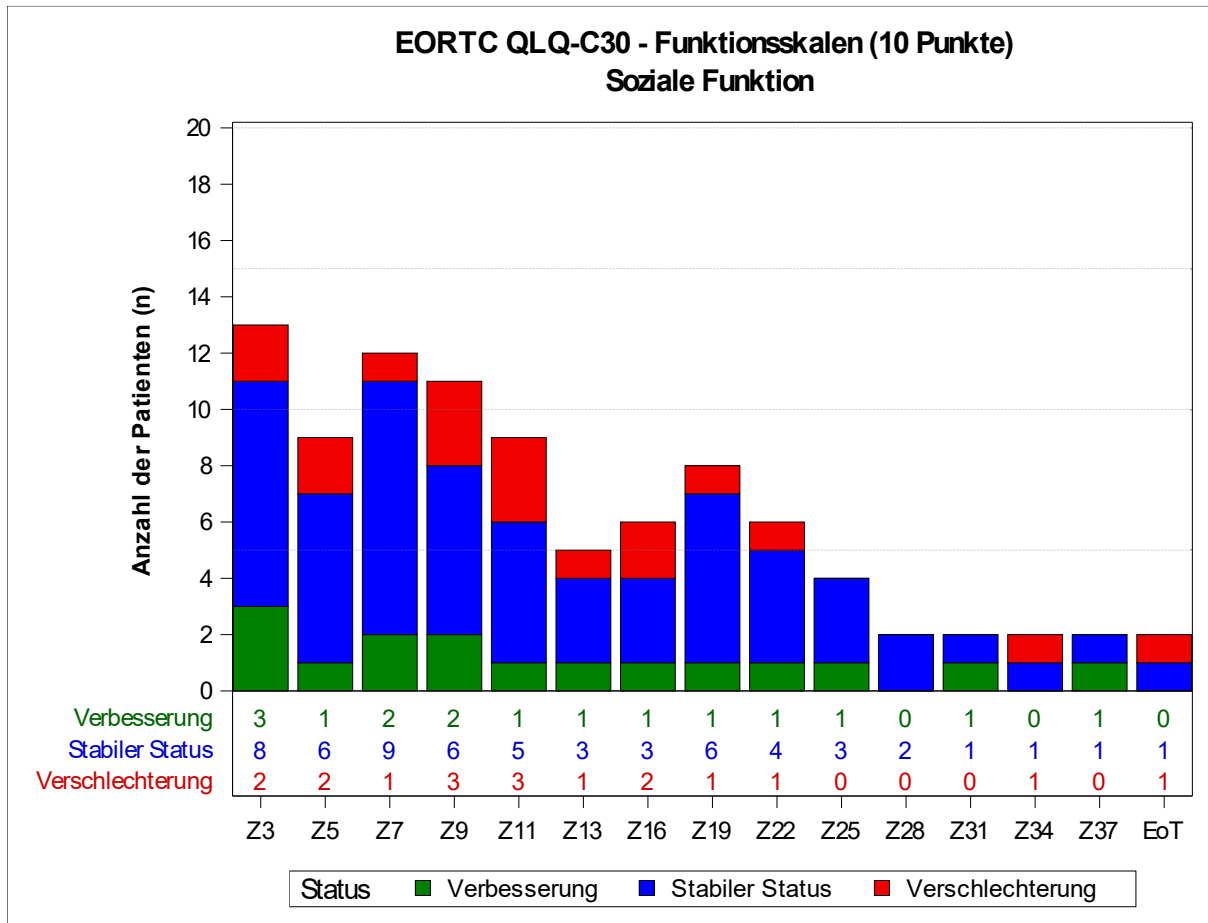


Abbildung 4-32: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A
 EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

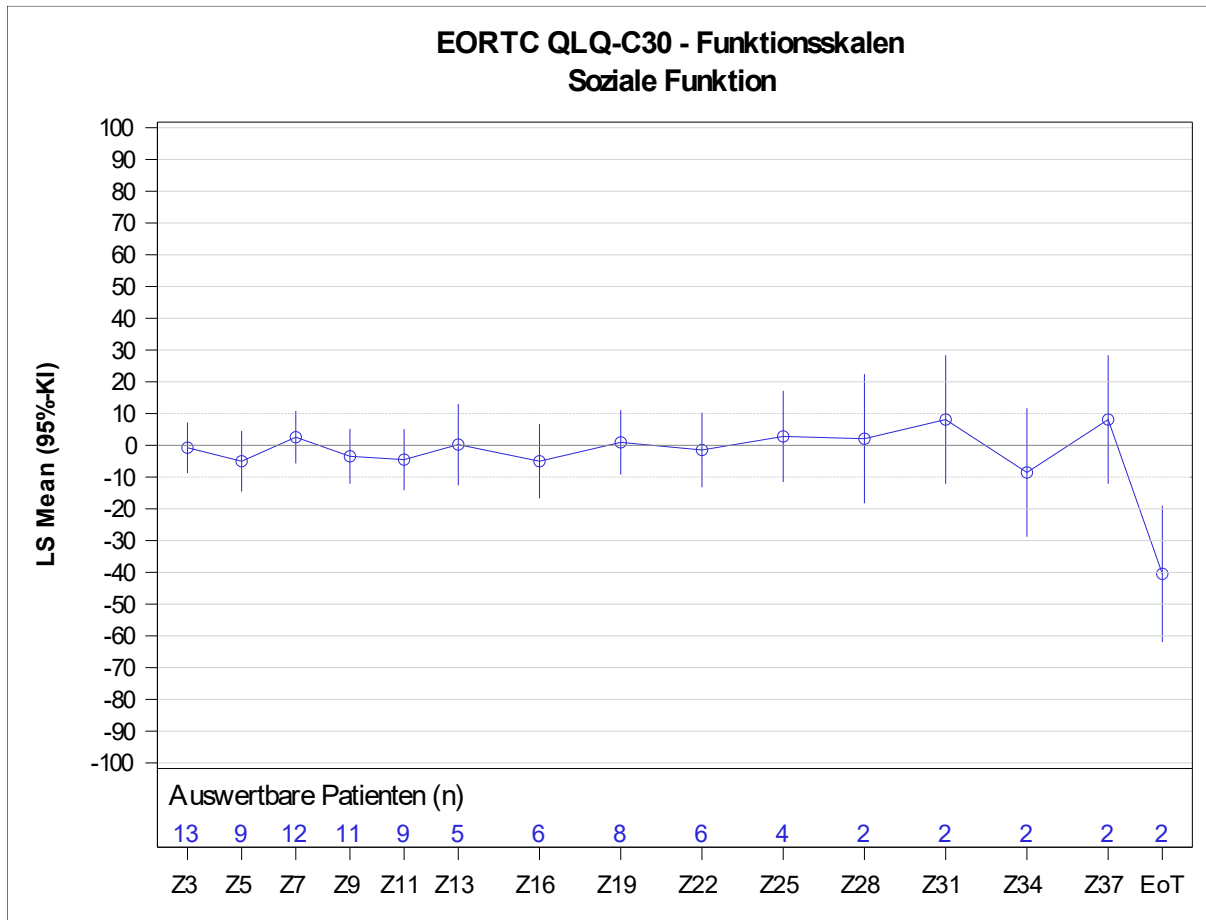


Abbildung 4-33: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EoT: Visite zum Ende der Behandlung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus

Es wurde ein MMRM mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

4.3.2.3.3.6 Sicherheit: UE – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>UE werden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der UE wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Die Darstellung der Sicherheitsvariablen erfolgt deskriptiv als Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit UE.</p> <p>Für den Datenschnitt des 15. Juni 2021 werden folgende UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (gesamt und nach Schweregrad (CTCAE-Grad <3 vs. ≥3)) • Schwerwiegende UE • Behandlungsabbruch aufgrund UE • In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende UE • UE nach SOC und PT • UE von besonderem Interesse (Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche), Hypertonie, Überempfindlichkeit, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert), jeweils gesamt, nach Schweregrad (CTCAE-Grad <3 vs. ≥3), schwerwiegende Ereignisse und Behandlungsabbrüche aufgrund solcher Ereignisse
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	^a	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja	^b

ITT: Intention to treat
a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
b: Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt.

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf den Daten des jeweiligen Safety Analysis Sets. Diese Studienpopulation umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

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

Gesamtraten UE

Tabelle 4-79: Ergebnisse für jegliche UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Jegliche UE, n (%)	
Jegliche UE	
Jeglicher Schweregrad	18 (100)
CTCAE-Grad <3	8 (44,4)
CTCAE-Grad ≥3	10 (55,6)
CTCAE-Grad 3	9 (50,0)
CTCAE-Grad 4	1 (5,6)
CTCAE-Grad 5	0
Therapiebezogene ^a UE	18 (100)
Therapiebezogene ^a UE CTCAE-Grad ≥3	8 (44,4)
Schwerwiegende UE	4 (22,2)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende UE	2 (11,1)
Behandlungsabbruch aufgrund UE	0
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener ^a UE	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende UE; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades. Bei 10 Patienten (55,6%) traten schwere UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (9 betroffene Patienten, 50,0%). Von UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 4 war ein Patient (5,6%) betroffen. Kein Patient war von einem UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 5 betroffen.

Ein SUE wurde bei 4 Patienten (22,2%) erfasst, bei 2 dieser Patienten (11,1%) wurde ein potenzieller Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen.

Keine Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab.

Die mediane Beobachtungsdauer für jegliche UE betrug 22,3 Monate (siehe Tabelle 4-154 in 0).

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-80: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit

Merkmal	Tabelle
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-154 (Anhang)
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten	Tabelle 4-81
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-155 (Anhang)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten	Tabelle 4-82
SUE nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten	Tabelle 4-83
UE nach SOC und PT nach MedDRA, welche zum Behandlungsabbruch geführt haben	Tabelle 4-84
UE von besonderem Interesse (AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit, Hypertonie)	Tabelle 4-85
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugte Bezeichnung; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
UE bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (94,4)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (72,2)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (66,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (66,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (66,7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11 (61,1)
SOC Gefäßerkrankungen	11 (61,1)
PT Hypertonie	10 (55,6)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (61,1)
SOC Untersuchungen	11 (61,1)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte UE (TEAE) sind definiert als UE, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an UE waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (94,4%) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (72,2%). Es folgten mit absteigender Häufigkeit die SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (66,7%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (66,7%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (66,7%), Erkrankungen des Nervensystems (61,1%), Gefäßerkrankungen (61,1%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (61,1%) und Untersuchungen (61,1%).

Unter der SOC Gefäßerkrankungen trat bei 55,6% der Patienten Hypertonie als PT nach MedDRA auf.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (22,2)
PT Lymphopenie	3 (16,7)
PT Anämie	2 (11,1)
PT Thrombozytopenie	1 (5,6)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (22,2)
PT Abdominalschmerz	2 (11,1)
PT Aszites	1 (5,6)
PT Diarrhö	1 (5,6)
PT Erbrechen	1 (5,6)
SOC Gefäßerkrankungen	4 (22,2)
PT Hypertonie	4 (22,2)
PT Hypotonie	1 (5,6)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (16,7)
PT Hypophosphatämie	2 (11,1)
PT Hyperkaliämie	1 (5,6)
PT Hypermagnesiaemie	1 (5,6)
PT Hypokaliämie	1 (5,6)
PT Hyponatriämie	1 (5,6)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2 (11,1)
PT Cholestase	1 (5,6)
PT Leberblutung	1 (5,6)
SOC Untersuchungen	2 (11,1)
PT Alaninaminotransferase erhöht	1 (5,6)
PT Aspartataminotransferase erhöht	1 (5,6)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	1 (5,6)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (5,6)
PT Asthenie	1 (5,6)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (5,6)
PT Pleuraerguss	1 (5,6)
PT Respiratorische Insuffizienz	1 (5,6)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (5,6)
PT Synkope	1 (5,6)
SOC Herzerkrankungen	1 (5,6)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
PT Herzinsuffizienz	1 (5,6)
PT Tachykardie	1 (5,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,6)
PT Divertikulitis	1 (5,6)
PT Sepsis	1 (5,6)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (5,6)
PT Myalgie	1 (5,6)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities;
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; QT:
Elektrokardiogramm-Parameter; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment
Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis
Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N).
Behandlungsbedingte UE (TEAE) sind definiert als UE, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib
auftreten.
Die Begriffe der gemeldeten UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.
UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.
Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne
vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (22,2%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (22,2%) und Gefäßerkrankungen (22,2%). Es folgten: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (16,7%), Leber- und Gallenerkrankungen (11,1%), Untersuchungen (11,1%), sowie einige weitere SOC mit einer Inzidenz von jeweils 5,6%, dargestellt in Tabelle 4-82.

Die häufigsten schweren UE als PT nach MedDRA waren Hypertonie (22,2%), Lymphopenie (16,7%), Anämie (11,1%), Abdominalschmerzen (11,1%) und Hypophosphatämie (11,1%).

Schwerwiegende UE nach SOC und PT, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwerwiegende UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Häufige schwerwiegende UE nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (11,1)
PT Abdominalschmerz	2 (11,1)
PT Erbrechen	1 (5,6)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2 (11,1)
PT Cholestase	1 (5,6)
PT Leberblutung	1 (5,6)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (5,6)
PT Respiratorische Insuffizienz	1 (5,6)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,6)
PT Lymphopenie	1 (5,6)
SOC Herzerkrankungen	1 (5,6)
PT Herzinsuffizienz	1 (5,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,6)
PT Divertikulitis	1 (5,6)
PT Sepsis	1 (5,6)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte UE (TEAE) sind definiert als UE, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an schwerwiegenden UE waren mit einer Häufigkeit von jeweils zwei die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11,1%) und Leber- und Gallenerkrankungen (11,1%).

Die häufigsten schwerwiegenden UE als PT nach MedDRA waren Abdominalschmerzen (11,1%).

UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
Jegliche SOC/PT	Keine
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte UE (TEAE) sind definiert als UE, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Es traten keine UE nach SOC und PT auf, welche bei Patienten zu einem Behandlungsabbruch geführt haben.

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
UE von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	3 (16,7)
CTCAE-Grad <3	2 (11,1)
CTCAE-Grad ≥3	1 (5,6)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	10 (55,6)
CTCAE-Grad <3	8 (44,4)
CTCAE-Grad ≥3	2 (11,1)
Schwerwiegend	1 (5,6)
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (5,6)
CTCAE-Grad <3	1 (5,6)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	10 (55,6)
CTCAE-Grad <3	6 (33,3)
CTCAE-Grad ≥3	4 (22,2)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	4 (22,2)
CTCAE-Grad <3	3 (16,7)
CTCAE-Grad ≥3	1 (5,6)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RET: Rearranged during Transfection; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N).</p> <p>a. Das AESI „Erkrankung der Leber – AST erhöht“ ist ein konsolidierter Term bestehend aus Aspartataminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase anomal, jeweils nach PT; das AESI Erkrankung der Leber – ALT erhöht – ist ein konsolidierter Term bestehend aus Alaninaminotransferase erhöht und Alaninaminotransferase anomal, jeweils nach PT.</p> <p>b. Das AESI „Erkrankung der Leber – arzneimittelbedingt“ stammt aus dem SMQ 'Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - Umfassende Suche'.</p> <p>c. Das AESI „Überempfindlichkeit“ ist ein konsolidierter Term bestehend aus Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit, jeweils nach PT.</p> <p>d. Das AESI „Hypertonie“ ist ein konsolidierter Term bestehend aus Hypertonie, Blutdruck anomal und Blutdruck erhöht, jeweils nach PT.</p> <p>e. Das AESI „Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert“ ist ein konsolidierter Term bestehend aus Elektrokardiogramm QT verlängert, und Elektrokardiogramm QT anomal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Das AESI „Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)“ trat bei 3 Patienten (16,7%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad <3; 2 Patienten [11,1%]). Bei einem Patienten (5,6%) war die AST bzw. ALT Erhöhung schwer gemäß CTCAE-Grad (≥ 3). Bei keinem Patienten wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab.

Eine Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt) trat bei 10 Patienten (55,6%) auf. Bei der Mehrzahl der Patienten (8 Patienten [44,4%]) war die arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber gemäß CTCAE-Grad (<3) mild oder moderat ausgeprägt, bei 2 Patienten (11,1%) war diese schwer ausgeprägt (CTCAE-Grad ≥ 3). Ein Patient (5,6%) zeigte eine schwerwiegende arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber, kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber ab.

Eine Überempfindlichkeit trat selten auf. Insgesamt war lediglich ein Patient (5,6%) von einem moderaten Ereignis (CTCAE-Grad <3) betroffen. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Überempfindlichkeit ab.

Von einer Hypertonie waren 10 Patienten (55,6%) betroffen. Bei der Mehrzahl der Patienten (6 Patienten [33,3%]) war die Hypertonie gemäß CTCAE-Grad (<3) mild oder moderat ausgeprägt, bei 4 Patienten (22,2%) schwer (CTCAE-Grad ≥ 3). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab.

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei 4 Patienten (22,2%) beobachtet. Die Mehrzahl hiervon hatte eine milde oder moderate Ausprägung (CTCAE-Grad <3; 3 Patienten [16,7%]), nur ein Patient (5,6%) hatte eine schwere Ausprägung gemäß CTCAE-Grad (≥ 3). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls ab.

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

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung sind die einarmigen Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121. Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

Es wird daher auf Subgruppenanalysen verzichtet, da kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist und zudem die Anzahl der Patienten insgesamt gering ist.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Studienregistereinträge	Publikation
LIBRETTO-001	(5)	(27-31)	(37)
LIBRETTO-121	(8)	(32-34)	-

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 den Studien LIBRETTO-001 und 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). Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um die bisher größte klinische Studie mit soliden Tumoren mit solchen RET-Alterationen. Zum letzten verfügbaren Datenschnitt waren insgesamt über 900 Patienten eingeschlossen (37, 46, 47). Die Studie LIBRETTO-121 untersucht Kinder und Jugendliche bis 21 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des ZNS mit RET-Alteration. Zum letzten Datenschnitt waren über die verschiedenen Tumorentitäten hinweg insgesamt 27 Patienten in die Studie LIBRETTO-121 eingeschlossen.

Die Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sind internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studien der Phase 1/2, die nach § 5 (6) des fünften Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen sind (4).

Im Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen, auf die Seltenheit einer RET-Fusion in diesen Tumoren und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs liefern die Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen des Arzneimittels.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 wurden adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Eine potenzielle Verzerrung in der Studie LIBRETTO-001 durch die teils von der Zulassung abweichende Körpergewichts-unabhängige Dosierung in der Studie kann nicht ausgeschlossen werden, diese betrifft jedoch weniger als 10% der Studienpopulation. 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 den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 um nicht-kontrollierte, einarmige Studien handelt.

Innerhalb der Studie LIBRETTO-001 wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Das Gesamtüberleben ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien; der Tod eines Patienten ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen (4). 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 wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen verwendet – hierbei handelt es sich um ein generisches Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit onkologischen Erkrankungen, welches regelhaft in klinischen Studien eingesetzt wird (48). Auch UE werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (4).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib ist hauptsächlich die durch die Indikationserweiterung neu begründete Teilpopulation A der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ohne vorangegangene Therapie (Erstlinienbehandlung). Für Erwachsene der Teilpopulationen B (Patienten, die bereits mit Sorafenib und Lenvatinib vorbehandelt wurden), liegt ein G-BA-Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) (49). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-108) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren, die noch nicht Teil des bestehenden Beschlusses waren, durch die Studie LIBRETTO-121 keine zusätzlichen relevanten Daten vorliegen, werden im vorliegenden Dossier lediglich aktualisierte Daten vorbehandelter Patienten der Studie LIBRETTO-001 ergänzend dargestellt (siehe 0). Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom ohne Vorbehandlung erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021. Zusätzlich werden die bisher verfügbaren Ergebnisse der Studie LIBRETTO-121 für jugendliche Patienten ab 12 Jahren ohne Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib zusammenfassend dargestellt.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen der Teilpopulation A mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und anderen europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich) an der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Auch die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische Studie mit Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien sowie einem großen Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung (ca. 40%). Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Die beobachteten Effekte von Selpercatinib in den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sind in einer vergleichbaren Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung zu erwarten.

Daten aus den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 für erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

In den zulassungsbe gründenden Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 erzielte die Therapie mit Selpercatinib bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, die im Folgenden kurz eingeordnet werden.

LIBRETTO-001

Die nachfolgende Tabelle 4-86 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse der Studie LIBRETTO-001 zusammen.

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	100,0 [100,0; 100,0]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	92,3 [56,6; 98,9]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [19,32; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	92,9 [59,1; 99,0]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	83,6 [48,0; 95,7]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates (CR+PR), n (%) [95%-KI]	15 (93,8) [69,8; 99,8]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^a	NE [19,38; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) (min; max) ^a	1,84 (1,41; 7,16)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b	
Fatigue (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	5 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Schmerzen (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	5 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Übelkeit und Erbrechen (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Dyspnoe (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Schlaflosigkeit (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Appetitverlust (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	0 (0,0)
Verstopfung (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Diarrhö (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^b	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Physische Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Emotionale Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Rollenfunktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Kognitive Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Soziale Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Sicherheit	
UE (Gesamtraten)	
UE, n (%)	18 (100)
CTCAE-Grad <3, n (%)	8 (44,4)
CTCAE-Grad ≥3, n (%)	10 (55,6)
Schwerwiegende UE	4 (22,2)
Behandlungsabbruch aufgrund UE, n (%)	0 (0,0)
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener ^c UE	0 (0,0)
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	3 (16,7)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	10 (55,6)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (5,6)
Hypertonie, n (%)	10 (55,6)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	4 (22,2)
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; min: Minimum; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Bezogen auf die Responder b: MID von 10 Punkten c: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende UE; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Mortalität

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

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 100% [95%-KI: 100,0; 100,0] und die 24-Monats-Überlebensrate 92,3% [95%-KI: 56,6; 98,9]. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. Insbesondere in der vorliegenden Situation – einem Tumor mit vergleichsweise hoher Überlebensrate und Behandlung mit einer potenten zielgerichteten Therapie – kommt für die Bewertung des Therapieerfolgs von zielgerichteten Therapien dem progressionsfreien Überleben besondere Bedeutung zu. In der Zeit ohne Progress kann sich zudem der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen drei Patienten (18,8%) einen Krankheitsprogress auf. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 13 Patienten (81,3%) zensiert; der Großteil dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben (10 Patienten [62,5%]). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht [95%-KI: 19,32; NE]. Die 12-Monats-Rate des PFS betrug 92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 83,6% [95%-KI: 48,0; 95,7].

Tumoransprechen

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

Die objektive Ansprechrate (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 93,8% [95%-KI: 69,8; 99,8].

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht [95%-KI: 19,38; NE]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug bei den Respondern 1,84 Monate (Min; Max: 1,41; 7,16).

Insgesamt zeigte sich für die Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Tumoransprechrate. Der Therapieeffekt von Selpercatinib setzte bei den Respondern rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib gemessen an der Dauer des Ansprechens war langanhaltend.

Symptomatik

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten eine Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führte. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zum globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten, dass es trotz der Schwere der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionsskalen kommt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf den globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verzichtet.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms ohne vorherige systemische Therapie ist in Anbetracht des Stadiums der Erkrankung als günstig zu bezeichnen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Teilpopulationen (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657 (49)) und in den anderen bislang untersuchten Anwendungsgebieten (medulläres Schilddrüsenkarzinom und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (1)).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 18 Patienten mindestens ein UE auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom wider. Die zwei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC gemäß MedDRA waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es hatten 10 Patienten (55,6%) ein UE vom CTCAE-Grad (≥ 3) und bei 4 Patienten (22,2%) traten SUE auf. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund UE ab.

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

Das AESI „AST bzw. ALT erhöht“ trat bei lediglich 16,7% der Patienten auf (3 Patienten), bei 2 Patienten waren die Beschwerden mild oder moderat, bei einem Patienten waren sie schwer. Bei keinem der Patienten war das AESI schwerwiegend und es kam zu keinem Behandlungsabbruch aufgrund des AESI. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel.

Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt, AESI)

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber (55,6%; 10 Patienten). Diese war bei den meisten Patienten (44,4%, 8 Patienten) von milder oder moderater Ausprägung. Bei zwei Patienten (11,1%) war die Ausprägung schwer, nur ein

Patient hatte ein schwerwiegendes Ereignis. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund dieses AESI ab.

Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen-Spiegel waren Strategien zur Dosismodifikation effektiv bei der Behandlung einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit im Rahmen der Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich lediglich bei einem Patienten (5,6%), dessen Ausprägung der Reaktion mild oder moderat war.

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 10 Patienten (55,6%). Dabei trat die Ausprägung mild oder moderat (33,3%, 6 Patienten) etwas häufiger auf als die schwere Hypertonie (22,2%, 4 Patienten). Es trat bei keinem der Patienten eine schwerwiegende Hypertonie auf, und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund von Hypertonie. Eine durch antiangiogene Therapie bedingte Hypertonie kann einfach und effektiv mit der beschriebenen medikamentösen Therapie kontrolliert werden.

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat bei 4 Patienten (22,2%) auf. Bei 3 Patienten (16,7%) war die Verlängerung des QT-Intervalls von milder oder moderater, bei einem Patienten von schwerer Ausprägung. Weder schwerwiegende Ereignisse noch Behandlungsabbrüche aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls traten auf.

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind, trotz der längeren medianen Behandlungsdauer und der größeren Anzahl behandelter Patienten. Selpercatinib ist durch leicht zu identifizierende UE gekennzeichnet, die in der Regel niedriggradig sowie gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom ohne vorherige systemische Therapie in der Studie LIBRETTO-001 gut vertragen. Dies ist insbesondere ersichtlich durch lediglich vereinzelte Abbrüche in der Studie, die zudem nicht therapiebedingt waren.

Zusammenfassend lässt sich zum bisherigen Zeitpunkt bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom mit Selpercatinib eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil feststellen. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 untermauern die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

LIBRETTO-121

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers lag für die Studie LIBRETTO-121 ein Interims-CSR vor. Im Folgenden wird die Evidenz für Patienten der Studie LIBRETTO-121 ab 12 Jahren

zusammengefasst. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 18 Jahre alt, von denen wiederum ein Patient mit Sorafenib und Lenvatinib vorbehandelt war und somit nicht zur Teilpopulation A gehört. Daher werden vorrangig die Ergebnisse der Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (8 Patienten) berichtet.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zum 13. Januar 2023 war kein Patient verstorben. Von den Patienten zwischen 12 und 17 Jahren wiesen 4 Patienten eine messbare Erkrankung zur Baseline auf. Davon konnten drei ein partielles Tumoransprechen und ein Patient ein komplettes Ansprechen erreichen. Die objektive Ansprechrates ist somit vergleichbar mit der der erwachsenen Patienten in der Studie LIBRETTO-001. Bei keinem Patienten trat eine Krankheitsprogression auf. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts daher nicht erreicht und alle Patienten befanden sich noch unter Behandlung mit Selpercatinib. Bei allen Patienten traten UE leichten Schweregrads auf, drei Patienten hatten ein UE vom CTCAE-Grad (≥ 3). Ebenso wie in der Studie LIBRETTO-001 brach insgesamt kein Patient mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von UE ab. Bei den Patienten zwischen 12 und 17 Jahren traten insgesamt keine Abbrüche (jeglicher Ursache) auf. Eine Patientin in der Studie LIBRETTO-121, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 18 Jahre alt und zudem mit Lenvatinib und Sorafenib vorbehandelt war, brach die Behandlung aufgrund von Schwangerschaft ab.

Insgesamt lässt sich zum bisherigen Zeitpunkt bei der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des ZNS mit RET-Alteration eine mit Erwachsenen vergleichbar gute Wirksamkeit bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil feststellen.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den PTC. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit 2,3-8,7% angegeben (39-42). Für die Behandlung von RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radiojod-refraktäre Tumore beschränken sich die Behandlungsmöglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit MKI, da Chemotherapien nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen (50). MKI hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinase (51), jedoch nicht selektiv die RET-Kinase. Sie weisen aufgrund ihrer mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf und haben damit einhergehend erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten zur Folge (52-56). Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten mit schlechterer Prognose als diejenigen ohne RET-Alteration. Die Effektivität der MKI, deren Wirksamkeit nicht explizit an Tumoren mit RET-Alteration getestet wurde, ist daher für diese Entität nicht vollständig erwiesen (57).

Zusammenfassend besteht für fortgeschrittene RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern bzw. eine spezifische Therapieoption für Patienten mit RET-Fusion in der Erstlinie zu schaffen und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie, der hochselektiv die Genprodukte einer genetisch veränderten RET-Kinase inhibiert. Selpercatinib ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion in der EU und stellt für die vorbehandelten Patienten bereits eine etablierte Therapieoption dar. Internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen und Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie auch bereits aufgenommen (58-60).

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine 12-Monats-Überlebensrate von 100%. Auch die 24-Monats-Überlebensrate von 92,3% bewegte sich auf einem sehr hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum dargestellten Datenschnitt noch nicht erreicht. Zudem verdeutlicht die sehr hohe Rate des progressionsfreien Überlebens nach 12 und 24 Monaten (92,9% zu 12 Monaten und 83,6% zu 24 Monaten) die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile der Behandlung mit Selpercatinib spiegeln sich auch in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (93,8%) wider. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate durch einen langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt. Daten aus der Interimsanalyse der Studie LIBRETTO-121 deuten auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Selpercatinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren hin.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, die auftretenden UE sind gut monitorierbar und im Allgemeinen beherrschbar. In der Studie LIBRETTO-001 sowie in der Studie LIBRETTO-121 brach kein Patient des vorliegenden Anwendungsgebiets die Behandlung aufgrund von UE ab. Generell ist das Sicherheitsprofil von Selpercatinib über die untersuchten Anwendungsgebiete (insgesamt ca. 900 Patienten mehrerer Indikationen und Therapielinien im Rahmen klinischer Studien, u. a. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg günstig und zeichnet sich durch geringe Therapieabbruchraten aus.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion und der Tatsache, dass bisherige Therapiealternativen ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen
A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen
A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen
B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	Der Zusatznutzen für erwachsene Patienten wurde bereits vom G-BA bewertet ^a : Nicht belegt. <i>(Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen^b)</i> Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren: Kein Zusatznutzen belegbar ^c
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Für Erwachsene der Teilpopulationen B liegt bereits ein G-BA-Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) (3). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-108) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation B jedoch um Jugendliche von 12-17 Jahren erweitert wurde, wird sie im vorliegenden Dossier ebenfalls berücksichtigt.</p> <p>b: Angaben aus den Tragenden Gründen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens (49)</p> <p>c: Hierzu lagen keine verwertbaren Daten aus der Studie LIBRETTO-121 vor.</p>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die initiale Zulassung wie auch die Zulassungserweiterung basieren auf den laufenden, internationalen, multizentrischen, offenen Phase 1/2 Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121. Die Studie LIBRETTO-001 ist die erste große klinische Studie mit mittlerweile über 900 Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Alterationen.

Zu diesen RET-Alterationen gehören beispielsweise die Punktmutationen im RET-Gen und Indels (Insertionen und Deletionen) (61), die ebenfalls zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase führen und die andere Signalmoleküle kodieren.

Die Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 stellen die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-108. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie) vom 2. September 2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (Geändert am 19.10.2023). 2024.
5. Eli Lilly and Company. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (TC; 15 Jun 2021): 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) - (Approval Date: 07-Oct-2022 GMT). 2022.
6. Eli Lilly and Company. CLINICAL PROTOCOL LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) - A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) - Version 11 - (Approval Date: 20 Oct 2022 GMT). 2022.
7. Eli Lilly and Company. J2G-OX-JZJA Statistical Analysis Plan Fusion Positive Non-NSCLC/Thyroid Cancers Version 2 (Approval Date: 23-Sep-2021). 2021.
8. Eli Lilly and Company. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-18036 (J2G-OX-JZJJ): 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 - (Approved on 17 May 2023 GMT). 2023.
9. Eli Lilly and Company. CLINICAL PROTOCOL LOXO-RET-18036 Version 7.4 (J2G-OXOX-JZJJ): 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 (Approval Date: 21-Nov-2022, GMT). 2022.
10. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan Version 1.0 for Clinical Study LOXO-RET-18036 (Lilly J2G-OX-JZJJ): 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 Approval Date: 02nd October 2020.
11. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 11.04.2024]

12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
13. Rogers SN, Mepani V, Jackson S, Lowe D. Health-related quality of life, fear of recurrence, and emotional distress in patients treated for thyroid cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(7):666-73.
14. Singer S, Husson O, Tomaszewska IM, Locati LD, Kiyota N, Scheidemann-Wesp U, et al. Quality-of-Life Priorities in Patients with Thyroid Cancer: A Multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase I Study. *Thyroid*. 2016;26(11):1605-13.
15. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. *Psychooncology*. 2013;22(1):1-11.
16. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-45.
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6); Stand: 18. November 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 11.04.2024]
18. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 11.04.2024]
19. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
21. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, A. B. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2001.
22. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1713-21.
23. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. 2024. (11.04.2024) Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>. [Zugriff

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>. [Zugriff am: 11.04.2024]
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-131 vom 12. September 2019. 2019.
27. ClinicalTrials.gov. NCT03157128 - A Study of Selpercatinib (LOXO-292) in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>. [Zugriff am: 16.04.2024]
28. EU-CTR. 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). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000800-59>. [Zugriff am: 11.04.2024]
29. ICTRP. JPRN-jRCT2051220060 - A PHASE 1/2 STUDY OF ORAL LOXO-292 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS, INCLUDING RET-FUSION NON-SMALL CELL LUNG CANCER, MEDULLARY THYROID CANCER, AND OTHER TUMORS WITH INCREASED RET ACTIVITY (LIBRETTO-001). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2051220060>. [Zugriff am: 11.04.2024]
30. ICTRP. NCT03157128 - A Study of Selpercatinib (LOXO-292) in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03157128>. [Zugriff am: 11.04.2024]
31. BfArM - Arzneimittelinformationssystem (AMIce). Retsevmo (Selpercatinib) 80 mg Hartkapseln - Eingangsnummer: 2715836 (Studie LIBRETTO-001) Stand: . Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2715834-1-0-FF11E0-20211008084454.pdf>. [Zugriff am: 11.04.2024]
32. ClinicalTrials.gov. NCT03899792 - A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors (LIBRETTO-121). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792?term=libretto-121&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 16.04.2024]
33. EU-CTR. 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 (LIBRETTO-121). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000212-28>. [Zugriff am: 11.04.2024]
34. ICTRP. NCT03899792 - A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors LIBRETTO-121. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899792>. [Zugriff am: 11.04.2024]
35. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 4C Fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit

- therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4522/2021-03-12_Modul4C_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 11.04.2024]
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1133 Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4524/2021-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-657.pdf. [Zugriff am: 11.04.2024]
 37. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825-35.
 38. 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.
 39. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.
 40. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):1988-97.
 41. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
 42. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059-68.
 43. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
 44. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343-6.
 45. Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, Arraras JJ, Caocci G, Efficace F, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*. 2020;118:1-8.
 46. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-24.
 47. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res*. 2020.
 48. Fayers P, Bottomley A, Group EQoL, Quality of Life U. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer*. 2002;38 Suppl 4:S125-33.
 49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie) vom 2. September 2021. 2021.
 50. Filetti S, Durante C, Hartl D, Lebouilleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.

51. Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(4):225-34.
52. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:61-8.
53. Brandenburg T, Führer D. [Systemic treatment of metastasized thyroid cancer-approved treatments and new approaches]. *Chirurg*. 2020;91(12):1038-43. Systemtherapien bei metastasierten Schilddrüsenkarzinomen – zugelassene Therapien und neue Ansätze.
54. Feng G, Luo Y, Zhang Q, Zeng F, Xu J, Zhu J. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;68(1):56-63.
55. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin C-C, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1126-38.
56. Platini F, Cavalieri S, Alfieri S, Bergamini C, Resteghini C, Bottiglieri A, et al. Late toxicities burden in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Endocrine*. 2021;73(3):641-7.
57. Ullmann TM, Thiesmeyer JW, Lee YJ, Beg S, Mosquera JM, Elemento O, et al. RET Fusion-Positive Papillary Thyroid Cancers are Associated with a More Aggressive Phenotype. *Annals of Surgical Oncology*. 2022;29(7):4266-73.
58. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
59. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(7):674-84.
60. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma Version 2.2024 - March 12 2024.
61. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
62. 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 Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 April 03	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp selpercatinib/	850
2	selpercatinib.mp.	911
3	(loxo-292 or loxo292 or loxo 292).mp.	178
4	LY3527723.mp.	3
5	Retevmo OR Retsevmo.mp.	43
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	944

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	1946 to April 03, 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selpercatinib.mp.	287
2	(loxo-292 or loxo292 or loxo 292).mp.	47
3	LY3527723.mp.	1
4	Retevmo OR Retsevmo.mp.	10
5	1 or 2 or 3 or 4	301

Cochrane Central

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	February 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	selpercatinib.mp.	34
2	(loxo-292 or loxo292 or loxo 292).mp.	7
3	LY3527723.mp.	10
4	Retevmo OR Retsevmo.mp.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	34

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 April 03	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	exp selpercatinib/	850
8	selpercatinib.mp.	911
9	(loxo-292 or loxo292 or loxo 292).mp.	178
10	LY3527723.mp.	3
11	Retevmo OR Retsevmo.mp.	43
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5	944

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	1946 to April 03, 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	selpercatinib.mp.	287
7	(loxo-292 or loxo292 or loxo 292).mp.	47
8	LY3527723.mp.	1
9	Retevmo OR Retsevmo.mp.	10
10	1 or 2 or 3 or 4	301

Cochrane Central

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	February 2024	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	selpercatinib.mp.	34
7	(loxo-292 or loxo292 or loxo 292).mp.	7
8	LY3527723.mp.	10
9	Retevmo OR Retsevmo.mp.	1
10	1 or 2 or 3 or 4	34

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Clinicaltrials.gov**

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	04.04.2024	
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	34	

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.04.2024
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	11

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	04.04.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	
	Intervention:	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
	Recruitment status:	All
Treffer	47	

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**Clinicaltrials.gov**

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	04.04.2024	
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	34	

EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.04.2024
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	11

WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	04.04.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	
	Intervention:	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
	Recruitment status:	All
Treffer	47	

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

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Gouda M.A, Hu M.I, Cabanillas M.E, Wu J, Meric-Bernstam F, Subbiah V, (et al.), 2023, Weight gain in patients with RET aberrant cancers treated with brain penetrant RET selective inhibitors, Annals of Oncology, 34(10) (pp 946-948)	A7 abweichender Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	34	34 (Nr. 1 – 34)	0
EU-CTR	11	11 (Nr. 35 – 45)	0
ICTRP	47	47 (Nr. 46 – 92)	0
Summe	92	92	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925234	A1 abweichende Population
2.	NCT03155620	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155620	A1 abweichende Population
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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128	A5 abweichender 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: 04.04.2024].	A7 abweichender Publikationstyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792	
5.	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03906331	A7 abweichender Publikationstyp
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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944772	A1 abweichende Population
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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944	A1 abweichende Population
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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211337	A1 abweichende 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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04268550	A1 abweichende 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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081	A1 abweichende Population
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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320888	A7 abweichender Publikationstyp
12.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024].	A7 abweichender Publikationstyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431	
13.	NCT04759911	Neoadjuvant Treatment With Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759911	A7 abweichender Publikationstyp
14.	NCT04782076	An Open-Label Study to Investigate the Effect of Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04782076	A1 abweichende 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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817956	A2 abweichende Intervention
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-III A RET Fusion-Positive NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04819100	A1 abweichende Population
17.	NCT05089019	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Bioequivalence of Selpercatinib Formulations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05089019	A1 abweichende 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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05136404	A1 abweichende Population
19.	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05159245	A7 abweichender Publikationstyp
20.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05324124	
21.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338476	A1 abweichende Population
22.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338489	A1 abweichende Population
23.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338502	A1 abweichende Population
24.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338515	A1 abweichende Population
25.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05364645	A1 abweichende Population
26.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05436912	A1 abweichende Population
27.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05468164	A1 abweichende Population
28.	NCT05469100	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the	A1 abweichende

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics of LOXO-292. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469100	Population
29.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469113	A1 abweichende Population
30.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630274	A1 abweichende Population
31.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630287	A1 abweichende Population
32.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668962	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
33.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05906836	A1 abweichende Population
34.	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195228	A7 abweichender Publikationstyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
35.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 abweichender Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2017-000800-59	
36.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000212-28	A7 abweichender Publikationstyp
37.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	A1 abweichende Population
38.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	A1 abweichende Population
39.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001978-28	A1 abweichende Population
40.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005191-35	A1 abweichende Population
41.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004390-41	A2 abweichende Intervention
42.	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.	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002319-25	
43.	2019-004771-40	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004771-40	A7 abweichender Publikationstyp
44.	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004414-35	A7 abweichender Publikationstyp
45.	2021-000689-14	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000689-14	A7 abweichender Publikationstyp
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
46.	NCT03155620	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A1 abweichende Population
47.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157128	A5 abweichender Studientyp
48.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03899792	A7 abweichender Publikationstyp
49.	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03906331	A7 abweichender Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	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.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772	A1 abweichende Population
51.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944	A1 abweichende Population
52.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337	A1 abweichende Population
53.	EUCTR2019-001978-28-CZ	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ	A1 abweichende Population
54.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04268550	A1 abweichende Population
55.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280081	A1 abweichende Population
56.	NCT04320888	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of LOXO-292 in Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations.	A7 abweichender Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04320888	
57.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591431	A7 abweichender Publikationstyp
58.	NCT04759911	Neoadjuvant Treatment With Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04759911	A7 abweichender Publikationstyp
59.	NCT04782076	An Open-Label Study to Investigate the Effect of Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran in Healthy Volunteers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782076	A1 abweichende Population
60.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04819100	A1 abweichende Population
61.	NCT05136404	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Selpercatinib in 3 Formulations for Pediatric Use. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05136404	A1 abweichende Population
62.	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05159245	A7 abweichender Publikationstyp
63.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338476	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338489	A1 abweichende Population
65.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338502	A1 abweichende Population
66.	NCT05338515	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338515	A1 abweichende Population
67.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05364645	A1 abweichende Population
68.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05436912	A1 abweichende Population
69.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630274	A1 abweichende Population
70.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630287	
71.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668962	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
72.	NCT05906836	Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single Dose Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05906836	A1 abweichende Population
73.	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06195228	A7 abweichender Publikationstyp
74.	EUCTR2019-002319-25-IT	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) - LIBRETTO-201. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002319-25-IT	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
75.	EUCTR2021-000689-14-FI	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile - FINPROVE. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000689-14-FI	A7 abweichender Publikationstyp
76.	CTRI/2020/04/024493	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024493	A1 abweichende Population
77.	CTRI/2022/09/046009	A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-III A RET fusion-Positive NSCLC. ICTRP. 2023.	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/046009	
78.	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) 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 - DRUP. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	A1 abweichende Population
79.	JPRN-UMIN000050563	Conversion Surgery After Molecular Targeted Therapy for Unresectable Thyroid Cancer - Conversion Surgery for Unresectable Thyroid Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050563	A2 abweichende Intervention
80.	JPRN-jRCT2031210005	Phase II Study of Selpercatinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma harboring RET Rearrangement detected by Liquid Biopsy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210005	A1 abweichende Population
81.	JPRN-jRCT2051220060	A PHASE 1/2 STUDY OF ORAL LOXO-292 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS, INCLUDING RET-FUSION NON-SMALL CELL LUNG CANCER, MEDULLARY THYROID CANCER, AND OTHER TUMORS WITH INCREASED RET ACTIVITY - LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220060	A5 abweichender Studientyp
82.	JPRN-jRCT2061210041	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-III A RET fusion-Positive NSCLC - J2G-MC-JZJX. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210041	A1 abweichende Population
83.	JPRN-jRCT2080224686	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686	
84.	JPRN-jRCT2080225127	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225127	A1 abweichende Population
85.	JPRN-jRCT2080225168	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225168	A1 abweichende Population
86.	JPRN-jRCT2080225186	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225186	A1 abweichende Population
87.	JPRN-jRCT2080225226	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225226	A7 abweichender Publikationstyp
88.	NL-OMON48590	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) - LOXO-RET-17001. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48590	A5 abweichender Studientyp
89.	NL-OMON49573	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing selpercatinib (LOXO-292) to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - J2G-MC-JZJB (LIBRETTO 531). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49573	A1 abweichende Population
90.	NL-OMON52946	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Pemetrexed Chemotherapy Plus Investigator*s Choice of Pembrolizumab in Patients with Advanced, Treatment-Naïve RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer - A Phase 3 Trial, Non-Small Cell Lung Cancer, J2G-MC-JZJC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52946	
91.	NL-OMON54458	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) - J2G-MC-JZJB (LIBRETTO 531). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54458	A1 abweichende Population
92.	NL-OMON55966	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 - LIBRETTO-432/J2G-MC-JZJX. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55966	A1 abweichende 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	34	32 (Nr. 1 – 32)	2
EU-CTR	11	9 (Nr. 33 – 41)	2
ICTRP	47	43 (Nr. 42 – 84)	4
Summe	92	84	8

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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925234	A1 abweichende Population
2.	NCT03155620	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155620	A1 abweichende Population
3.	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03906331	A7 abweichender Publikationstyp
4.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944772	A1 abweichende Population
5.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944	A1 abweichende Population
6.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211337	A1 abweichende Population
7.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04268550	A1 abweichende Population
8.	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	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With RET Activation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081	
9.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320888	A7 abweichender Publikationstyp
10.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431	A7 abweichender Publikationstyp
11.	NCT04759911	Neoadjuvant Treatment With Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759911	A7 abweichender Publikationstyp
12.	NCT04782076	An Open-Label Study to Investigate the Effect of Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04782076	A1 abweichende Population
13.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817956	A2 abweichende Intervention
14.	NCT04819100	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib Following Definitive Locoregional Treatment in Participants With Stage IB-III A RET Fusion-Positive NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04819100	A1 abweichende Population
15.	NCT05089019	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Bioequivalence of Selpercatinib Formulations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05089019	A1 abweichende Population
16.	NCT05136404	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Selpercatinib in 3 Formulations for Pediatric Use. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05136404	
17.	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05159245	A7 abweichender Publikationstyp
18.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05324124	A1 abweichende Population
19.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338476	A1 abweichende Population
20.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338489	A1 abweichende Population
21.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338502	A1 abweichende Population
22.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338515	A1 abweichende Population
23.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05364645	A1 abweichende Population
24.	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	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05436912	
25.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05468164	A1 abweichende Population
26.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469100	A1 abweichende Population
27.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469113	A1 abweichende Population
28.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630274	A1 abweichende Population
29.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630287	A1 abweichende Population
30.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668962	A4 keine patientenrelevante Endpunkte
31.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05906836	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32.	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195228	A7 abweichender Publikationstyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
33.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	A1 abweichende Population
34.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	A1 abweichende Population
35.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001978-28	A1 abweichende Population
36.	2020-005191-35	LIBRETTO-432: A Placebo-controlled Double-Blinded Randomized Phase 3 Study of Adjuvant Selpercatinib following Definitive Locoregional Treatment in Participants with Stage IB-III A RET fusion-Positive NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005191-35	A1 abweichende Population
37.	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: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004390-41	A2 abweichende Intervention
38.	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: 04.04.2024].	A4 keine patientenrelevante Endpunkte

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002319-25	
39.	2019-004771-40	ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004771-40	A7 abweichender Publikationstyp
40.	2020-004414-35	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004414-35	A7 abweichender Publikationstyp
41.	2021-000689-14	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000689-14	A7 abweichender Publikationstyp
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
42.	NCT03155620	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A1 abweichende Population
43.	NCT03906331	Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03906331	A7 abweichender Publikationstyp
44.	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.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772	A1 abweichende Population
45.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337	A1 abweichende Population
47.	EUCTR2019-001978-28-CZ	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ	A1 abweichende Population
48.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04268550	A1 abweichende Population
49.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280081	A1 abweichende Population
50.	NCT04320888	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of LOXO-292 in Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04320888	A7 abweichender Publikationstyp
51.	NCT04591431	The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591431	A7 abweichender Publikationstyp
52.	NCT04759911	Neoadjuvant Treatment With Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04759911	A7 abweichender Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		4759911	
53.	NCT04782076	An Open-Label Study to Investigate the Effect of Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran in Healthy Volunteers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782076	A1 abweichende Population
54.	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04819100	A1 abweichende Population
55.	NCT05136404	An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Selpercatinib in 3 Formulations for Pediatric Use. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05136404	A1 abweichende Population
56.	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05159245	A7 abweichender Publikationstyp
57.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338476	A1 abweichende Population
58.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338489	A1 abweichende Population
59.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338502	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		5338502	
60.	NCT05338515	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338515	A1 abweichende Population
61.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05364645	A1 abweichende Population
62.	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05436912	A1 abweichende Population
63.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630274	A1 abweichende Population
64.	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. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630287	A1 abweichende Population
65.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668962	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
66.	NCT05906836	Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single Dose Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024].	A1 abweichende Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05906836	
67.	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06195228	A7 abweichender Publikationstyp
68.	EUCTR2019-002319-25-IT	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) - LIBRETTO-201. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002319-25-IT	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
69.	EUCTR2021-000689-14-FI	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile - FINPROVE. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000689-14-FI	A7 abweichender Publikationstyp
70.	CTRI/2020/04/024493	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024493	A1 abweichende Population
71.	CTRI/2022/09/046009	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/046009	A1 abweichende Population
72.	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) 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 - DRUP. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
73.	JPRN-UMIN000050563	Conversion Surgery After Molecular Targeted Therapy for Unresectable Thyroid Cancer - Conversion Surgery for Unresectable Thyroid Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050563	A2 abweichende Intervention
74.	JPRN-jRCT2031210005	Phase II Study of Selpercatinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma harboring RET Rearrangement detected by Liquid Biopsy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210005	A1 abweichende Population
75.	JPRN-jRCT2061210041	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 - J2G-MC-JZJX. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210041	A1 abweichende Population
76.	JPRN-jRCT2080224686	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686	A1 abweichende Population
77.	JPRN-jRCT2080225127	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225127	A1 abweichende Population
78.	JPRN-jRCT2080225168	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225168	A1 abweichende Population
79.	JPRN-jRCT2080225186	No title available. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225186	A1 abweichende Population
80.	JPRN-jRCT2080225226	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter:	A7 abweichender Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225226	
81.	NL-OMON49573	A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing selpercatinib (LOXO-292) to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - J2G-MC-JZJB (LIBRETTO 531). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49573	A1 abweichende Population
82.	NL-OMON52946	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Pemetrexed Chemotherapy Plus Investigator*s Choice of Pembrolizumab in Patients with Advanced, Treatment-Naïve RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer - A Phase 3 Trial, Non-Small Cell Lung Cancer, J2G-MC-JZJC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52946	A1 abweichende Population
83.	NL-OMON54458	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) - J2G-MC-JZJB (LIBRETTO 531). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54458	A1 abweichende Population
84.	NL-OMON55966	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 - LIBRETTO-432/J2G-MC-JZJX. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55966	A1 abweichende Population

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 4-88 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 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors with RET Activation (Studie LIBRETTO-001).</p> <p>Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die im Mai 2017 den ersten Patienten einschloss. Ziel der Studie ist es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Antitumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen. Zu diesen Tumoren zählen fortgeschrittene solide Tumoren mit vorliegender RET-Fusion (z. B. NSCLC und papilläres Schilddrüsenkarzinom), medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) mit vorliegender RET-Mutation und andere Tumoren mit aktivierenden RET-Alterationen (z. B. Mutationen in anderen Tumortypen und andere Beweise einer RET-Aktivierung). Die Studie gliedert sich in 2 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1 (Dosiseskulation, Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium). • Phase 2 (Dosisexpansion, Vorliegen einer aktivierenden RET-Alteration war Einschlusskriterium [z. B. Genfusion und/oder Mutationen; ausgeschlossen waren stille, Leseraster oder Nonsense-Mutationen]). <p>Die Studie befindet sich derzeit in Phase 2 und läuft noch. Zum Datenschnitt vom 17. Juni 2019 befanden sich 531 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (NSCLC [48,2%], MTC [43,7%], nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome [d. h., differenzierte und anaplastische Schilddrüsenkarzinome; 5,3%], Pankreaskarzinom [0,8%] und andere Karzinome [1 bis 2 Patienten pro Tumorindikation]) in der Studie.</p> <p>Zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 befanden sich 796 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, welche mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten haben, in der Studie. Es werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts 462 Patienten behandelt, bei 334 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen. Von den 796 Patienten haben 356 Patienten ein RET-Fusions-positives NSCLC (NSCLC Safety Analysis Set); 319 Patienten ein MTC mit RET-Mutation, 54 Patienten ein RET-Fusions-positives nicht-medulläres</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schilddrüsenkarzinom, 43 Patienten andere RET-Fusions-positive Tumoren und 24 Patienten wiesen andere Tumoren auf.</p> <p>Zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 waren 968 Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht:</p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 2</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 3</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 4</u></p> <p>Patienten mit MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität</p> <p><u>Kohorte 5</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenem solidem Tumor mit Alterationen im RET-Gen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Merkmalen der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen. • Patienten mit MTC, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen. • Patienten mit MEN-basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor. • Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist. <p><u>Kohorte 6</u></p> <p>Patienten welche ansonsten für die Kohorten 1 bis 5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor.</p> <p><u>Kohorte 7</u></p> <p>Patienten mit einem histologisch bestätigten NSCLC in Stadium IB–IIIA und einer RET-Fusion; von einem Spezialisten für onkologische Thoraxchirurgie werden die Patienten als geeignet für eine Operation und die Tumoren für resektabel gehalten; Patienten ohne vorherige systemische Behandlung für das NSCLC. Diese Kohorte wurde am 1. Juni 2022 von der Studie entfernt.</p>
Einleitung		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
2	Hintergrund	<p>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.</p> <p>Selpercatinib hat sowohl in vivo als auch in vitro starke Aktivität als hoch-potenter, selektiver RET-Inhibitor gezeigt. Deshalb wird angenommen, dass Patienten mit soliden Tumoren, die eine Alteration des RET-Gens aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.</p>
Methoden		
3	Probanden/ Patienten	<p>Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 15. Juni 2021 an 90 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt:</p> <p>Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, der Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten von Amerika.</p> <p>In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequenziell auf 9 Dosierungsstufen verteilt (zu den Dosierungsstufen siehe unter [12]). In Phase 2 begannen alle Patienten mit der MTD aus Phase 1 (d. h. 160 mg BID) und wurden basierend auf der vorliegenden RET-Alteration und Tumorindikation in die 5 Kohorten eingeteilt.</p> <p>Einschlusskriterien für Phase 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden soliden Tumor: <ul style="list-style-type: none"> ○ die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten, ○ für die keine kurative Standardtherapie existierte oder ○ die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren oder ○ die Standardtherapien ablehnten. • Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet; diese beinhaltete eine vorhergehende Therapie mit MKI mit Aktivität gegenüber RET. • Anfänglich war der Nachweis einer Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer Alteration (über ein zertifiziertes Labor) des RET-Gens verlangt (Translokation und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). • Messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität) • Mindestalter: 18 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ○ In einigen Zentren ist mit Genehmigung auch der Einschluss von Patienten ab 12 Jahren möglich (in Kanada, Süd-Korea und Deutschland war der Einschluss von Minderjährigen [≤18 Jahre] in die Studie nicht möglich). • ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥16 Jahre) oder LPS ≥40% (Alter <16 Jahre) ohne eine plötzliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verschlechterung innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebenserwartung mindestens 3 Monate • Archiviertes Biopsie-Material verfügbar • Adäquate Blutwerte <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit von Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn ○ Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn ○ Hb ≥ 9 g/dl ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Erythropoetin für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn • Adäquate Leberwerte <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT und AST $\leq 2,5 \times$ des ULN oder $\leq 5 \times$ ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (wie z. B. Lebermetastasen oder ein primärer Gallentumor); und ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN oder $\leq 3 \times$ ULN mit dokumentiertem Einfluss der Leber (Patienten mit Morbus Meulengracht können mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen werden). • Adäquate Nierenwerte mit einer eGFR ≥ 30 ml/Minute (bis zu 6 Patienten mit einer eGFR ≥ 15 und < 30 ml/Minute werden mit Zustimmung des Sponsors eingeschlossen) • Patienten sind in der Lage, Tabletten zu schlucken und willigen der ambulanten Behandlung, labordiagnostischen Beobachtung sowie den erforderlichen klinischen Visiten ein. • Bereitschaft von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter, konventionelle und effektive empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung und für einen Monat nach der letzten Dosis des Prüfpräparats zu ergreifen. • Für Patienten in Deutschland: Nur erwachsene Patienten, welche in der Lage sind, die Eigenschaften, Signifikanz und Konsequenzen einer klinischen Studie zu verstehen, und eine Einverständniserklärung abgeben, sind für die geplante Studie geeignet. <p>Einschlusskriterien für Phase 2</p> <p>Die Einschlusskriterien für Phase 2 sind die gleichen wie für Phase 1, mit vereinzelt Modifikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Kohorten 1 und 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ Progress unter vorhergehender Standardtherapie (NSCLC: Platin-basierte Chemotherapie [oder eine andere Chemotherapie, wenn für Platin nicht geeignet] und/oder PD-1/PD-L1-Antikörper) oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie. <p>Für die Kohorten 1 bis 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesicherter Nachweis einer Alteration des RET-Gens im Tumorgewebe (nicht nur im Blut). Für Patienten mit einem MTC ist im Falle des Fehlens einer Gewebeprobe der Nachweis einer RET-Mutation in der Keimbahn ausreichend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine messbare Läsion anhand RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität), die nicht vorher bestrahlt wurde (es sei denn, ein Progress der bestrahlten Läsion[en] wurde radiografisch dokumentiert). • Für Kohorte 4: <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate <p>Für die Kohorte 5: Patienten, die ansonsten geeignet wären für</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1 bis 4 ohne messbare Erkrankung. ○ MTC welche nicht die Einschlusskriterien für Kohorte 3 oder 4 entsprechen. ○ MTC Spektrum Syndrom Tumoren (z. B. MTC Phäochromozytom), Tumoren mit neuroendokrinen Eigenschaften/Differenzierungen, oder schlecht differenzierter TC mit anderer RET Alteration/Aktivierung sind mit Zustimmung des Sponsors erlaubt. ○ cfDNA positiv auf eine RET-Genalteration, welche nicht für eine Tumorprobe bekannt ist. <p>Für die Kohorte 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, welche ansonsten für die Kohorten 1 bis 5 geeignet wären, die (einen) andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) (TPX0046, Pralsetinib [BLU-667], oder BOS172739) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, sind mit Einverständnis des Sponsors geeignet. <p>Für die Kohorte 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einem histologisch bestätigten NSCLC in Stadium IB-IIIa und einer RET-Fusion; von einem Spezialisten für onkologische Thoraxchirurgie werden die Patienten als geeignet für eine Operation und die Tumoren für resektabel gehalten; Patienten ohne vorherige systemische Behandlung für das NSCLC. Diese Kohorte wurde am 1. Juni 2022 von der Studie entfernt. <p>Ausschlusskriterien für Phase 1 und Phase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 2 für die Kohorten 1 bis 4: Vorliegen eines weiteren identifizierten onkogenen Treibers, welcher zu einer Resistenz gegenüber Selpercatinib führen könnte. • Für die Kohorten 1 bis 5: Vorherige Behandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (einschließlich Studienpräparate, welche selektiv RET inhibieren). Patienten, die ansonsten für die Kohorten 1 bis 5 geeignet wären und einen anderen selektiven RET-Inhibitor abgebrochen haben, können nach Zustimmung durch den Sponsor in Kohorte 6 (Phase 2) eingeschlossen werden) • Behandlung mit anderen Antitumorthérapien oder Studienpräparaten innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn mit der Ausnahme von Immun Checkpoint Inhibitoren, welche nicht innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn gegeben worden sein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sollen. Zusätzlich ist keine gleichzeitige investigative Antitumorthherapie erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Operation (Ausnahme: Platzierung eines vaskulären Zugangs) innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studienbeginn • Vorherige Strahlentherapie mit einem geringen Wirkungsbereich zur Linderung innerhalb von 1 Woche vor Studienbeginn. Eine Ausnahme hiervon ist eine Strahlentherapie, die mehr als 30% des Knochenmarks betrifft. Diese muss mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen sein. • Nicht abgeklungene Toxizität (CTCAE-Grad >1) aus einer früheren Therapie mit Ausnahme von Alopezie und im Zusammenhang mit Platin-basierter Therapie stehende Neuropathie (Grad 2) • Symptomatischer primärer ZNS-Tumor, Metastasen, leptomeningeale Karzinomatose oder unbehandelte Rückenmarkskompression (Ausnahme: stabile neurologische Symptome und ZNS-Bilder sowie die Steroiddosierung ist stabil für 14 Tage vor Studienbeginn. Weiterhin keine Operation und/oder Strahlentherapie in den letzten 28 Tagen, 14 Tage im Falle einer SRS.) • Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung oder Vorgeschichte eines Myokardinfarkts innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder eine Verlängerung des QT-Intervalls korrigiert für den Puls mittels QTcF >470 ms während des Screenings. Korrektur von vermuteter medikamenteninduzierter QTcF-Verlängerung kann nach Ermessen des Prüfarztes versucht werden, wenn dies sicher ist. • Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen oder begleitende schwerwiegende Erkrankung wie Hypertonie oder Diabetes trotz optimaler Behandlung. Ein Screening auf chronische medizinische Zustände ist nicht erforderlich. • Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom sowie jegliche medizinische Indikation, welche die gastrointestinale Absorption des Prüfpräparats einschränkt • Unkontrollierte symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse • Unkontrollierte Hyperkalzämie oder Hypokalzämie • Schwangerschaft oder Stillzeit • Aktive sekundäre Tumorerkrankung mit Ausnahme von leichten Behandlungen von indolenten Tumoren • Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen der Kapselbestandteilen oder flüssigen Bestandteile (bei Patienten, die keine Kapseln schlucken können).
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten Selpercatinib in 28-Tages-Zyklen. In Phase 1 (Dosisescalation) betrug die Startdosis Selpercatinib 20 mg QD. Die Dosisescalation wurde fortgesetzt bis 240 mg BID. Das SRC entschied über die Dosierung für die Phase 2. Diese lag bei 160 mg BID.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Ziele	Ziel der Studie ist es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen sowie die Antitumoraktivität und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen.
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der MTD von Selpercatinib/empfohlene Dosierung von Selpercatinib für die Phase 2 <p>Phase 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumortyp, bestätigt durch das IRC) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO Pharmakokinetische Parameter <p>Phase 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objektive Ansprechrate (gemäß Prüfarzt) Beste Veränderung zu Baseline in der Tumorgroße (gemäß IRC und Prüfarzt) Dauer des Ansprechens (gemäß IRC und Prüfarzt) Zeit bis zu jeglichem und bestem Ansprechen Krankheitskontrollrate Progressionsfreies Überleben Gesamtüberleben Sicherheit und Verträglichkeit, pharmakokinetische Parameter <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit Veränderung der Serumentumormarker: <ul style="list-style-type: none"> Karzinoembryonales Antigen Calcitonin Thyreoglobulin (für Patienten mit nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen) Adrenokortikotropes Hormon/Cortisol (für Patienten mit Morbus Cushing im Zusammenhang mit ihrem Tumor) Charakterisierung der RET-Fusionen und -Mutationen mittels molekularer Tests, einschließlich NGS von Tumorbiopsien und frei zirkulierender DNA Veränderung in der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Paediatric Quality of Life für Jugendliche, Paediatric Quality of Life für Kinder, Patient Bowel Diaries [nur MTC]) <p>Für Kohorte 7:</p> <p>Pathologische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pathologisch vollständiges Ansprechen (gemäß IPRC und Prüfarzt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Tumorzellen, welche zum Zeitpunkt der Operation persistieren (gemäß IPRC und Prüfarzt). <p>Radiologische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Patienten mit einer radiografischen Regression der Erkrankung als Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie (objektives Ansprechen basierend auf RECIST 1.1, gemäß IRC und Prüfarzt) • Herabstufung des Tumorstadiums gemäß der Evaluation gemessener pathologischer mediastinaler Lymphknoten • Muster von (Fern-)Metastasen und lokalem Wiederauftreten (gemäß IRC und Prüfarzt) • Rate von R0 Resektionen zum Zeitpunkt der Operation <p>Endpunkte für Ereigniszeitanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate und Zeit von (Fern-)Metastasen) und lokalem Auftreten (gemäß IRC und Prüfarzt) • Zeit bis zum intrakraniellen Wiederauftreten (gemäß IRC und Prüfarzt) • Krankheitsfreies Überleben • Krankheitsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren und 5 Jahren • Gesamtüberleben • Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren und 5 Jahren <p>Sicherheits-, Verträglichkeits- und pharmakologische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit, Schwere und Zusammenhang von behandlungsbezogenen UE und SUE, Veränderungen in der Hämatologie und Blutchemie-Werten und Auswertung von körperlichen Untersuchungen, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm • Charakterisierung der Plasmakonzentration von neoadjuvante Selpercatinib und pharmakologischen Parametern, einschließlich des Bereichs unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden (h), der maximalen Medikamentenkonzentration, der Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration und dem Ausmaß der Akkumulation • Peri-operative Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Patienten, welche operiert wurden ○ Post-operative Readministrationsrate (30 und 90 Tage) ○ Post-operative Sterblichkeit (30 und 90 Tage) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedeutendes pathologisches Ansprechen, minimal residuelle Erkrankung post-operativ und die Charakterisierung von persistierenden Tumorzellen, welche zum Zeitpunkt der Operation verblieben sind, mittels cfDNA (gemäß IRC und Prüfarzt). • Analyse von RET-Alteration und begleitender aktivierender onkologischer Signalwege über NGS von cfDNA, welche vor, während und nach neoadjuvanter Therapie mit Selpercatinib entnommen wurden, sowie nach erfolgter Operation und während des post-operativen Teils der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Identifikation von Co-Alterationen und Resistenzmarkern zwischen Baseline und post-operativem Tumorgewebe, welche als Prädiktor der Behandlungssensitivität und -resistenz in Frage kommen könnten.
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Dosiseskulation in der Phase 1 wurde gemäß einem klassischen „3 +3-Design“ vorgenommen: Jeweils 3 bis 6 Patienten pro Dosis wurden mit Selpercatinib 20 mg QD, 20 mg BID, 40 mg BID, 60 mg BID, 80 mg BID, 120 mg BID, 160 mg BID, 200 mg BID oder 240 mg BID behandelt. Die Größe der Dosis-Kohorten konnte bis auf 15 Patienten erhöht werden, wenn das SRC die verabreichte Dosierung als sicher einschätzte. Die Anzahl der Patienten in Phase 1 lag bei maximal 120 Patienten (~15 Patienten in 8 Kohorten), abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil. <p>Phase 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorten 1 und 4: Geschätzte Fallzahl n=55 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 50\%$ (Power=85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 30\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. Kohorte 2: Geschätzte Fallzahl n=59 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 55\%$ (Power=85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 35\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. Kohorte 3: Geschätzte Fallzahl n=83 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 35\%$ (Power=85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 20\%$ [klinisch relevanter Effekt bei Patienten, welche zuvor auf MKI-Therapie versagt haben]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. Kohorte 4: Geschätzte Fallzahl n=55 basierend auf der Annahme einer wahren ORR von $\geq 50\%$ (Power=85% für eine Schätzung des unteren binomialen KI $\geq 30\%$ [klinisch relevanter Effekt]), wenn Selpercatinib diesen Patienten verabreicht wird. Mit Zustimmung des SRC war ein Einschluss von Patienten über die geschätzten Fallzahlen (n=150) in die Kohorten 1 bis 5 hinaus möglich, um Aussagen zu UE mit niedriger Prävalenz zu ermöglichen sowie um dem Aufnahmebedarf in die Studie gerecht zu werden. Die Fallzahl für Kohorte 1 wurde aus diesem Grund auf 250 Patienten erhöht. Bis zu 50 Patienten können in Kohorte 6 aufgenommen werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten, die zuvor andere RET-Inhibitoren erhalten haben, zu verstehen.
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung (einarmige Studie).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
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	<p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> 17. Juni 2019 (erster Interims-CSR vom 28. November 2019) 16. Dezember 2019: Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden im Laufe des ersten Zulassungsverfahrens ebenfalls bei der EMA eingereicht und bildeten die Grundlage der erteilten Zulassung für Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Die Daten des vorherigen Dossiers basierten auf diesem Datenschnitt (35). 30. März 2020: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch, diese Daten wurden ebenfalls im vorherigen Dossier dargestellt (35). 15. Juni 2021 (Interims-CSR, MTC; 15-Jun-2021): Der Datenschnitt bildet die Grundlage für dieses Dossier. 24. September 2021: Der Datenschnitt vom 24. September 2021 erfolgte in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Es wurden für diesen Datenschnitt nur die Kohorten der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet. 13. Januar 2023: Der Datenschnitt vom 23. Januar 2023 beinhaltet die neuesten verfügbaren Daten. Die Auswertungen dieses Datenschnitts sind im 0 des vorliegenden Moduls dargestellt. <p>Analyse-Populationen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Efficacy Analysis (N=46)</th> <th>Analysis Set</th> <th>Beschreibung</th> <th>Anzahl Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary Efficacy Analysis Set</td> <td>Patienten, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden</td> <td>Patienten mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom. Dies entspricht damit der bewertungsrelevanten Teilpopulation des vorliegenden Dossiers (Efficacy Analysis Set).</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Supportive Efficacy Analysis Set</td> <td>Patienten, die zuvor mit systemischer Therapie (Lenvatinib,</td> <td>Patienten mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom, die zuvor mit systemische(n)</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table>	Efficacy Analysis (N=46)	Analysis Set	Beschreibung	Anzahl Patienten	Primary Efficacy Analysis Set	Patienten, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	Patienten mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom. Dies entspricht damit der bewertungsrelevanten Teilpopulation des vorliegenden Dossiers (Efficacy Analysis Set).	16	Supportive Efficacy Analysis Set	Patienten, die zuvor mit systemischer Therapie (Lenvatinib,	Patienten mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom, die zuvor mit systemische(n)	30
Efficacy Analysis (N=46)	Analysis Set	Beschreibung	Anzahl Patienten											
Primary Efficacy Analysis Set	Patienten, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	Patienten mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom. Dies entspricht damit der bewertungsrelevanten Teilpopulation des vorliegenden Dossiers (Efficacy Analysis Set).	16											
Supportive Efficacy Analysis Set	Patienten, die zuvor mit systemischer Therapie (Lenvatinib,	Patienten mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom, die zuvor mit systemische(n)	30											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			Sorafenib) und/oder anderer systemischer Therapie behandelt wurden.	Therapie(n) behandelt wurden.
<p>Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheitsanalysen basierten auf dem Safety Analysis Set, welches alle eingeschlossenen Patienten beinhaltet, die eine oder mehr Dosen von Selpercatinib erhalten haben. • Zusammenfassende Statistiken wurden verwendet, um die Patienten-Disposition, Demografie, andere Baseline-Charakteristika und Dauer der Medikamentenexposition darzustellen. • Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anderweitig beschrieben, auf dem Safety Analysis Set. • In diesem Interims-CSR wurden die ORR, DOR, BOR und das progressionsfreie Überleben basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes des jeweiligen Standorts berichtet. • Für die HRQoL wurden deskriptive Ergebnisse für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosis und Kohorte. • Deskriptive Statistiken der pharmakokinetischen Parameter wurden für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosierung und Kohorte. Details der pharmakokinetischen Parameter werden in einem separaten Pharmakokinetikbericht (Appendix 16.2.5.1) dargestellt. • Um den Mechanismus einer erworbenen Resistenz zu untersuchen, wurden Tumorgewebe, Blut oder Knochenmarksproben zum Zeitpunkt des Rückfalls angefordert, wenn möglich. 				
Resultate				
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (15. Juni 2021) wurden insgesamt 921 Patienten gescreent, hiervon wurden 123 Patienten nicht in die Studie aufgenommen und 2 Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch innerhalb der Screening-Phase.</p> <p>Insgesamt wurden aus der Phase 1 und Phase 2 796 Patienten mit mindestens einer Dosis Selpercatinib (Safety Analysis Set) behandelt, hiervon wurden 16 Patienten mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom innerhalb des Efficacy Analysis Sets berücksichtigt.</p> <p>Die 796 Patienten des Safety Analysis Sets teilten sich auf in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RET-Fusions-positives NSCLC (n=356) 		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • RET-Fusions-positiver Schilddrüsenkrebs (n=54) • RET-Fusions-positiv Krebarten (nicht NSCLC oder Schilddrüse, n=43) • RET-Mutations-positives MTC (n=319) • RET-Mutation sowie Expressions-Abnormalitäten in anderen Krebarten oder nicht-RET-modifizierten Krebarten (n=24) <p>Bis zum 15. Juni 2021 brachen 334 Patienten die Behandlung aus folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogress (N=185) • Auftreten UE (n=61) • Zwischenzeitliche Erkrankung, welche die Fähigkeit beeinträchtigte, dem Studienprotokoll zu folgen (n=2) • Notwendigkeit einer alternativen Therapie gemäß dem Prüfarzt (n=7) • Signifikante Non-Compliance (n=2) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n=32) • Lost-to-follow-up (n=1) • Verstorben (n=24) • Andere Gründe (n=20) <p>Bis zum 15 Juni 2021 brachen 257 Patienten die Studie aus folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung (n=55) • Lost-to-follow-up (n=4) • Verstorben (n=193) • Andere Gründe (n=5)
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient erhielt am 09. Mai 2017 die erste Dosis des Prüfpräparats. Die Studie ist aktuell noch laufend.
<p>ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes Gesamtansprechen; cfDNA: Circulating Free Tumor DNA; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: Europäische Arzneimittel Agentur; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; g: Gramm; h: Stunde; Hb: Hämoglobin; HRQoL: Health-related Quality of Life; IPRC: Independent Pathology Review Committee; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LPS: Lansky Performance Status; MEN: Multiple Endocrine Neoplasie; mg: Milligramm; MKI: Multikinaseinhibitor; ml: Milliliter; ms: Millisekunde; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PK: Pharmakokinetik; QD: Einmal täglich; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; QTcF: QT Correct Fridericia's Formel; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SRC: Safety Review Committee; SRS: Stereotaktische Radiochirurgie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TC: Schilddrüsenkarzinom; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs; ZNS: Zentrales Nervensystem</p> <p>a: Nach TREND Statement (62).</p>		

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

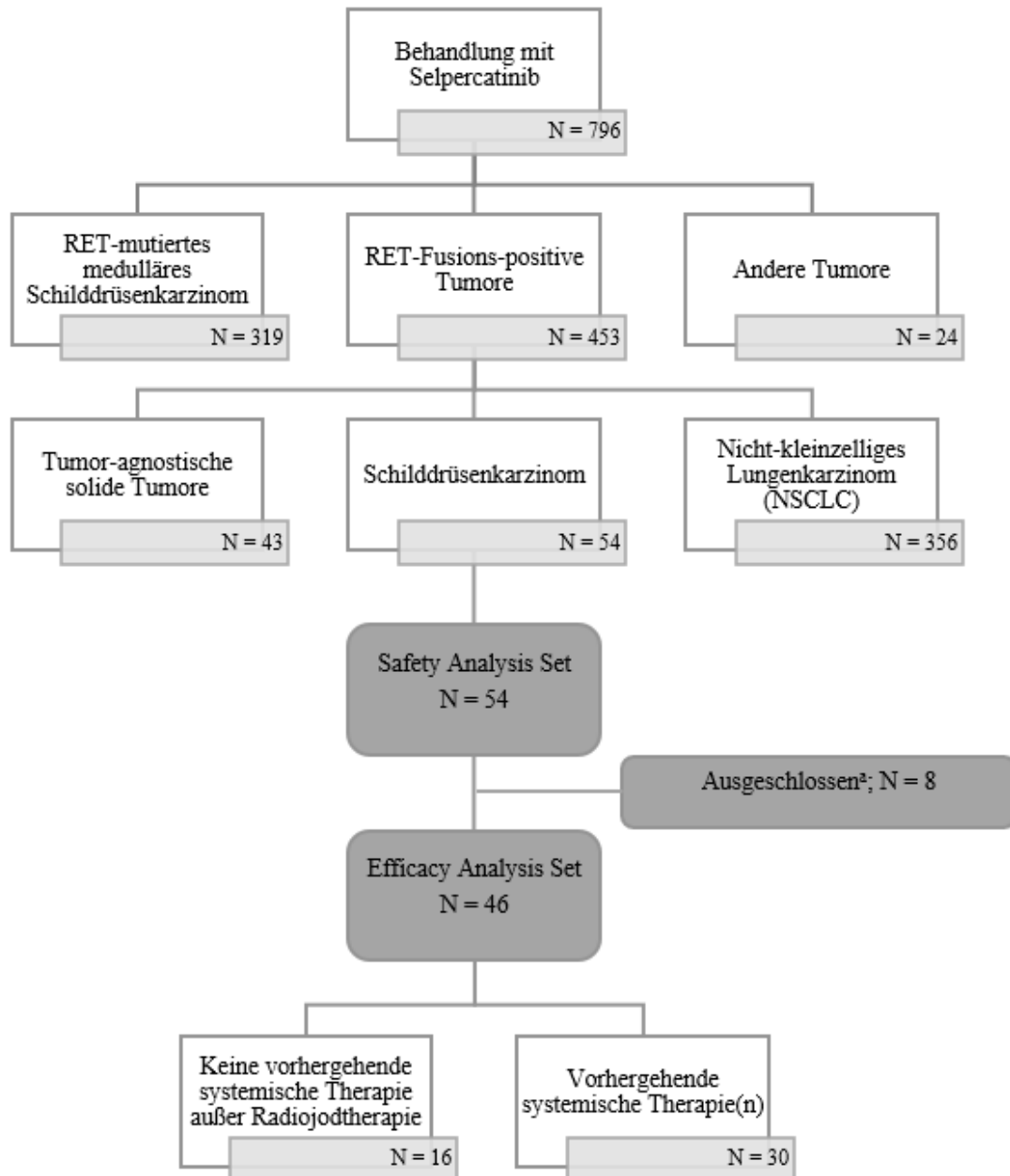


Abbildung 4-34 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) –Teilpopulation A

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection

a: Patienten, die nicht mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt die erste Dosis Selpercatinib erhielten bzw. vor dem Datenschnitt aus jeglichem Grund abgebrochen haben

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-121

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>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)</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1 (Dosisescalation, Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium). • Phase 2 (Dosisexpansion, Vorliegen einer aktivierenden RET-Alteration war Einschlusskriterium [z. B. Genfusion und/oder Mutationen; ausgeschlossen waren stille, Leseraster oder Nonsense-Mutationen]). <p>Die Studie befindet sich derzeit in Phase 2 und läuft noch. Zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 befanden sich 10 Patienten zwischen 12 und 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem solidem papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC) in der Studie.</p> <p>Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht:</p> <p><u>Kohorte 1</u> Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (mit Ausnahme von Tumoren des primären ZNS) und messbarer Erkrankung</p> <p><u>Kohorte 2</u> Patienten mit MTC mit RET-Mutation und messbarer Erkrankung</p> <p><u>Kohorte 3</u> Patienten mit RET-Fusions-positiven Tumoren des primären ZNS und messbarer Erkrankung</p> <p><u>Kohorte 4</u> Patienten mit Tumoren mit Alterationen im RET-Gen, welche nicht für die Kohorten 1 bis 3 geeignet sind.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Alterationen im RET-Gen können Implikationen für die Pathogenese von Krebszellen beim Menschen haben. Eine Aktivierung des RET-Genes ist z. B. durch Gen-Fusionen und/oder Mutationen möglich.</p> <p>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-Genes aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.</p>
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Probanden/Patienten	<p>Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13. Januar 2023 an 14 Studienzentren in 9 Ländern durchgeführt:</p> <p>Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Korea, Spanien und den USA</p> <p>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.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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) <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> a) Müssen 7 Tage vor Einschluss in die Studie neurologisch stabil sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b) Dürfen innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss keine Dosissteigerung von Steroiden benötigen, um ZNS-Symptome zu bewältigen.</p> <p>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.</p> <p>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 oder Serum-Tumor-Markern, einschließlich Alpha-Fetoprotein oder Beta-human-chorionic gonadotropin (HCG).</p> <p>6. Messbare oder nicht-messbare, aber auswertbare, Erkrankung</p> <p>7. Performance-Scores von mindestens 50 nach Karnofsky (für Patienten ab 16 Jahren) oder Lansky (für Patienten unter 16 Jahren)</p> <p>8. Vollständige Erholung (CTCAE-Grad ≤ 2) von akuten toxischen Effekten aller vorangegangener Anti- Tumorchemotherapien</p> <p>a) Myelosuppressive Chemotherapie: Beginn von Selpercatinib darf frühestens 21 Tage nach der letzten Dosis der myelosuppressiven Chemotherapie erfolgen.</p> <p>b) Prüfpräparat oder Antitumortherapie außer Chemotherapie: Nicht innerhalb der 2 Wochen vor geplante 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>10. Adäquate Blutwerte</p> <p>a) ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit von Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn</p> <p>b) Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ohne Notwendigkeit einer Transfusion für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn</p> <p>c) Hb ≥ 9 g/dl ohne Notwendigkeit einer Transfusion oder Erythropoetin für mindestens 7 Tage vor Studienbeginn</p> <p>11. Adäquate Leberwerte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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</p> <p>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).</p> <p>12. Adäquate Nierenwerte mit einer eGFR ≥ 30 ml/Minute/1,73m² oder maximalem Serum-Kreatin nach Alter und Geschlecht:</p> <p>13. Patienten sind in der Lage Tabletten zu schlucken und willigen der ambulanten Behandlung, labordiagnostischen Beobachtung sowie den erforderlichen klinischen Visiten ein.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Größere Operation innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Tag des ersten Zyklus</p> <p>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 Prüfärztes versucht werden, wenn dies sicher ist.</p> <p>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.</p> <p>4. Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom sowie jegliche medizinische Indikation, welche die gastrointestinale Absorption des Prüfpräparats einschränkt.</p> <p>5. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>6. Unkontrollierte Hypotonie oder Hypertonie ($>140/90$ mmHg)</p> <p>7. Unkontrollierte symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse</p> <p>8. Unkontrollierte Hyperkalzämie oder Hypokalzämie</p> <p>9. Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen Bestandteilen des Prüfpräparats, Selpercatinib oder Ora-Sweet[®] SF und OraPlus[®], für Patienten, die eine Suspension von Selpercatinib erhalten werden.</p>

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/m ² 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/m ² KOF BID bzw. konnte zweimal reduziert werden bis zu 46 mg/m ² KOF BID. Das SRC entschied über die Dosierung für die Phase 2. Diese lag bei 92 mg/m ² KOF BID.
5	Ziele	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
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib • Phase 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR durch IRC <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pharmakokinetische Parameter ○ MTD und/oder RP2D und/oder angemessene Dosierung für Phase 2 ○ Anti-Tumoraktivität • Phase 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Objektive Ansprechrate (gemäß Prüfarzt) ○ Dauer des Ansprechens (gemäß IRC und Prüfarzt) ○ Bestes Gesamtansprechen ○ Progressionsfreies Überleben ○ Gesamtüberleben ○ Krankheitskontrollrate/CBR ○ Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib ○ Pharmakokinetische Parameter <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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?	<p>Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Dosiseskulation gemäß Rolling-6 Schema durchgeführt (38): 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. <p>Phase 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Kohorten 1 und 2: 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. • Kohorten 3 und 4: Die erwarteten Fallzahlen sind zu niedrig, um die statistische Power zu berechnen.
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	<p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> 13. Januar 2023: erster Datenschnitt der Studie (erster Interims-CSR vom 17. Mai 2023) <p>Analyse-Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enrolled: Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben. Safety: Alle Patienten aus der Enrolled-Population, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben. <p>Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Sicherheitsanalysen basierten auf dem Safety Analysis Set, welches alle eingeschlossenen Patienten beinhaltet, 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)	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 13. Januar 2023 befanden sich 10 Patienten zwischen 12 und 21 Jahren mit RET-Fusions-positivem papillärem Schilddrüsenkarzinom in der Studie.</p> <p>Die 10 Patienten teilten sich auf in:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (n=8). Erwachsene Patienten, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (n=1). Erwachsene Patienten, die zuvor mit systemischer Therapie (Lenvatinib, Sorafenib) und/oder anderer systemischer Therapie behandelt wurden (n=1). <p>Zum Zeitpunkt der Einreichung hatte ein Patient die Studie abgebrochen, somit befanden sich alle 9 Patienten noch unter Behandlung mit Selpercatinib.</p> <p>Auf eine Darstellung des Patientenflusses als Flow-Chart wird aufgrund der geringen Patientenzahlen verzichtet.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient erhielt am 13. Juni 2019 die erste Dosis des Prüfpräparats. Die Studie ist aktuell noch laufend.
<p>ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; BID: Zweimal täglich; CAP: College of American Pathologists; CEA: Carcinoembryonales Antigen; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DLT: Dosis limitierenden 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; m²: 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</p> <p>a: Nach TREND Statement (62).</p>		

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 4-89.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001

Studie: LIBRETTO-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (Studie LIBRETTO-001)	INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (TC; 15 Jun 2021)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend.: Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallelen Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der Patienten war nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der behandelnden Personen war nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelt, wird auf eine
Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-121

Studie: LIBRETTO-121

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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	INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-18036 (J2G-OX-JZJJ)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend.: Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallelen Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der Patienten war nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der behandelnden Personen war nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie LIBRETTO-121 um eine einarmige Studie handelt, wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzauswertungen zu Startdosis nach Körpergewicht, Begleitmedikation, nachfolgenden Anti-Tumortherapien, Behandlung und Studienverteilung sowie Dosismodifikation

Tabelle 4-92 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
≥50 kg	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	18 (100,0%)
Gesamt	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	18 (100,0%)

BID: Zweimal täglich; mg: Milligramm; RET: Rearranged during Transfection
Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-93 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Patienten mit Begleitmedikation (n, %)	18 (100,0)
THYROID HORMONES	18 (100,0)
LEVOTHYROXINE	10 (55,6)
LEVOTHYROXINE SODIUM	7 (38,9)
THYROID	1 (5,6)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	10 (55,6)
AMLODIPINE	6 (33,3)
AMLODIPINE BESILATE	4 (22,2)
NIFEDIPINE	1 (5,6)
VITAMIN D AND ANALOGUES	10 (55,6)
COLECALCIFEROL	5 (27,8)
CALCITRIOL	4 (22,2)
VITAMIN D NOS	4 (22,2)
ERGOCALCIFEROL	1 (5,6)
ANILIDES	8 (44,4)
PARACETAMOL	7 (38,9)
AXOTAL	1 (5,6)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	8 (44,4)
IBUPROFEN	8 (44,4)
NAPROXEN SODIUM	1 (5,6)
CALCIUM	6 (33,3)
CALCIUM CARBONATE	3 (16,7)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
CALCIUM	2 (11,1)
CALCIUM ACETATE	1 (5,6)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (33,3)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (33,3)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	6 (33,3)
OXYCODONE	3 (16,7)
MORPHINE	1 (5,6)
MORPHINE SULFATE	1 (5,6)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
PANADEINE CO	1 (5,6)
OTHER VIRAL VACCINES	6 (33,3)
OTHER VIRAL VACCINES	6 (33,3)
AMIDES	5 (27,8)
LIDOCAINE	5 (27,8)
BUPIVACAINE	1 (5,6)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	5 (27,8)
ALPRAZOLAM	2 (11,1)
CLONAZEPAM	1 (5,6)
DIAZEPAM	1 (5,6)
LORAZEPAM	1 (5,6)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	5 (27,8)
LEKOVIT CA	3 (16,7)
CALCIUM W/COLECALCIFEROL/VITAMIN K NOS	1 (5,6)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	1 (5,6)
ACE INHIBITORS, PLAIN	4 (22,2)
LISINAPRIL	3 (16,7)
BENAZEPRIL	1 (5,6)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	4 (22,2)
RIVAROXABAN	3 (16,7)
APIXABAN	1 (5,6)
FLUOROQUINOLONES	4 (22,2)
CIPROFLOXACIN	2 (11,1)
BESIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
GLUCOCORTICIDS	4 (22,2)
METHYLPREDNISOLONE	2 (11,1)
PREDNISOLONE	1 (5,6)
PREDNISONONE	1 (5,6)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (5,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	4 (22,2)
FAMOTIDINE	4 (22,2)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	4 (22,2)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	2 (11,1)
BIOTENE	1 (5,6)
CAPHOSOL	1 (5,6)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	4 (22,2)
GABAPENTIN	3 (16,7)
CANNABIDIOL	1 (5,6)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	4 (22,2)
CITALOPRAM HYDROBROMIDE	2 (11,1)
ESCITALOPRAM OXALATE	1 (5,6)
FLUOXETINE	1 (5,6)
AMINOALKYL ETHERS	3 (16,7)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	3 (16,7)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	3 (16,7)
METOPROLOL	2 (11,1)
ATENOLOL	1 (5,6)
METOPROLOL SUCCINATE	1 (5,6)
CORTICOSTEROIDS	3 (16,7)
FLUTICASONE PROPIONATE	2 (11,1)
MOMETASONE FUROATE	1 (5,6)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	3 (16,7)
SODIUM CHLORIDE	2 (11,1)
CALCIUM GLUCONATE	1 (5,6)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (5,6)
INFLUENZA VACCINES	3 (16,7)
INFLUENZA VACCINE	3 (16,7)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	3 (16,7)
MACROGOL 3350	2 (11,1)
LACTULOSE	1 (5,6)
MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (5,6)
PIPERAZINE DERIVATIVES	3 (16,7)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	2 (11,1)
MECLOZINE	1 (5,6)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	3 (16,7)
ONDANSETRON	3 (16,7)
SULFONAMIDES, PLAIN	3 (16,7)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
CHLORTALIDONE	2 (11,1)
FUROSEMIDE	1 (5,6)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	2 (11,1)
LOSARTAN	2 (11,1)
VALSARTAN	1 (5,6)
BIGUANIDES	2 (11,1)
METFORMIN	2 (11,1)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	2 (11,1)
BACTRIM	2 (11,1)
CONTACT LAXATIVES	2 (11,1)
SENNOSIDE A+B	2 (11,1)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	2 (11,1)
DESONIDE	1 (5,6)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (5,6)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	2 (11,1)
SILDENAFIL CITRATE	2 (11,1)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	2 (11,1)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	2 (11,1)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	2 (11,1)
ATORVASTATIN	1 (5,6)
ROSUVASTATIN	1 (5,6)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	2 (11,1)
METRONIDAZOLE	2 (11,1)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	2 (11,1)
ASCORBIC ACID W/CHROMIUM/COPPER/CYANOCOBALAMI	1 (5,6)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	1 (5,6)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	2 (11,1)
VALACICLOVIR	1 (5,6)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	2 (11,1)
LORATADINE	2 (11,1)
OTHER BLOOD PRODUCTS	2 (11,1)
PLATELETS	1 (5,6)
RED BLOOD CELLS	1 (5,6)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	1 (5,6)
OTHER MINERAL PRODUCTS	2 (11,1)
K-PHOS NEUTRAL	1 (5,6)
PHOS-NAK	1 (5,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
OTHER OPIOIDS	2 (11,1)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2 (11,1)
OXICAMS	2 (11,1)
MELOXICAM	2 (11,1)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	2 (11,1)
AMOXICILLIN	2 (11,1)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	2 (11,1)
ALLOPURINOL	2 (11,1)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	2 (11,1)
ACETYLSALICYLIC ACID	2 (11,1)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	2 (11,1)
SALBUTAMOL	1 (5,6)
SALBUTAMOL SULFATE	1 (5,6)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	2 (11,1)
DOCUSATE	1 (5,6)
DOCUSATE SODIUM	1 (5,6)
SYMPATHOMIMETICS	2 (11,1)
ALLEGRA-D	1 (5,6)
PSEUDOEPHEDRINE	1 (5,6)
TETRACYCLINES	2 (11,1)
DOXYCYCLINE	2 (11,1)
THIAZIDES, PLAIN	2 (11,1)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	2 (11,1)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	2 (11,1)
CYANOCOBALAMIN	2 (11,1)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	1 (5,6)
KETOROLAC	1 (5,6)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	1 (5,6)
COMBIVENT	1 (5,6)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	1 (5,6)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	1 (5,6)
KARVEA HCT	1 (5,6)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	1 (5,6)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
ANTIBIOTICS	1 (5,6)
AZITHROMYCIN	1 (5,6)
POLYMYXIN B	1 (5,6)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	1 (5,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
VSL#3	1 (5,6)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (5,6)
CLOTRIMAZOLE	1 (5,6)
ANTIPROPULSIVES	1 (5,6)
LOMOTIL	1 (5,6)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
ANTIVIRALS	1 (5,6)
GANCICLOVIR	1 (5,6)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	1 (5,6)
PROPRANOLOL	1 (5,6)
BILE ACID PREPARATIONS	1 (5,6)
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (5,6)
BISPHOSPHONATES	1 (5,6)
ZOLEDRONIC ACID	1 (5,6)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	1 (5,6)
ALBUMIN HUMAN	1 (5,6)
CALCIUM COMPOUNDS	1 (5,6)
CALCIUM CARBONATE	1 (5,6)
CARBAPENEMS	1 (5,6)
MEROPENEM TRIHYDRATE	1 (5,6)
CENTRALLY ACTING ANTI-OBESITY PRODUCTS	1 (5,6)
LORCASERIN	1 (5,6)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	1 (5,6)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (5,6)
PIP/TAZO	1 (5,6)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	1 (5,6)
CORTICOSTEROID NOS	1 (5,6)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	1 (5,6)
MOMETASONE	1 (5,6)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1 (5,6)
CLOBETASOL	1 (5,6)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	1 (5,6)
HYDROCORTISONE	1 (5,6)
DOPA AND DOPA DERIVATIVES	1 (5,6)
SINEMET	1 (5,6)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	1 (5,6)
MIRABEGRON	1 (5,6)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
SOLIFENACIN	1 (5,6)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (5,6)
CEFALEXIN	1 (5,6)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	1 (5,6)
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
IRON PREPARATIONS	1 (5,6)
FERUMOXYTOL	1 (5,6)
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS	1 (5,6)
DYAZIDE	1 (5,6)
MAGNESIUM	1 (5,6)
MAGNESIUM	1 (5,6)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	1 (5,6)
MELATONIN	1 (5,6)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	1 (5,6)
ESTROGENS CONJUGATED	1 (5,6)
NEURAMINIDASE INHIBITORS	1 (5,6)
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	1 (5,6)
NITROFURAN DERIVATIVES	1 (5,6)
NITROFURANTOIN	1 (5,6)
NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	1 (5,6)
TENOFOVIR ALAFENAMIDE	1 (5,6)
OPIOID ANESTHETICS	1 (5,6)
FENTANYL CITRATE	1 (5,6)
OTHER ANTIBACTERIALS	1 (5,6)
LINEZOLID	1 (5,6)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	1 (5,6)
MUPIROCIN	1 (5,6)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	1 (5,6)
BUPROPION	1 (5,6)
OTHER ANTIEMETICS	1 (5,6)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (5,6)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (5,6)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (5,6)
OTHER ANTIPSORIATICS FOR TOPICAL USE	1 (5,6)
CRISABOROLE	1 (5,6)
XAMIOL	1 (5,6)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	1 (5,6)
UBIDECARENONE	1 (5,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	1 (5,6)
CYCLOBENZAPRINE	1 (5,6)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	1 (5,6)
METRONIDAZOLE	1 (5,6)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	1 (5,6)
BENZONATATE	1 (5,6)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (5,6)
SIMETICONE	1 (5,6)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	1 (5,6)
SUCRALFATE	1 (5,6)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (5,6)
PARAFFIN SOFT	1 (5,6)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	1 (5,6)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (5,6)
CICLOSPORIN	1 (5,6)
OTHER PARASYMPATHOMIMETICS	1 (5,6)
PILOCARPINE	1 (5,6)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	1 (5,6)
FENTANYL	1 (5,6)
POTASSIUM	1 (5,6)
POTASSIUM CHLORIDE	1 (5,6)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1 (5,6)
NORLESTRIN FE	1 (5,6)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, SEQUENTIAL PREPARATIONS	1 (5,6)
ANOVLAR	1 (5,6)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	1 (5,6)
BIMATOPROST	1 (5,6)
PROTON PUMP INHIBITORS	1 (5,6)
PANTOPRAZOLE	1 (5,6)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (5,6)
CEFUROXIME	1 (5,6)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	1 (5,6)
ELETRIPTAN	1 (5,6)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (5,6)
GELCLAIR	1 (5,6)
SYMPATHOMIMETICS, PLAIN	1 (5,6)
OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	1 (5,6)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP	1 (5,6)
DICYCLOVERINE	1 (5,6)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (5,6)
CEFDINIR	1 (5,6)
CEFTRIAZONE	1 (5,6)
THROAT PREPARATIONS	1 (5,6)
THROAT PREPARATIONS	1 (5,6)
TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (5,6)
FLUCONAZOLE	1 (5,6)
VARICELLA ZOSTER VACCINES	1 (5,6)
VARICELLA ZOSTER VACCINE	1 (5,6)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	1 (5,6)
VITAMIN B COMPLEX	1 (5,6)
ZINC PRODUCTS	1 (5,6)
AYRTONS ANTISEPTIC	1 (5,6)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection; WHO: Weltgesundheitsorganisation Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Die Patienten werden innerhalb jedes Preferred Terms einmal gezählt. Die gemeldeten Medikamentenbegriffe wurden anhand des WHO Drug Dictionary (Version September 2015) kodiert. Die Medikamente sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-94 (Anhang): Nachfolgenden Anti-Tumorthérapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Kategorie Unterkategorie	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Jede nachfolgende Anti-Tumorthérapie (n, %)	2 (11,1)
Art der nachfolgenden Anti-Tumorthérapie [1] (n, %)	
Chemotherapie	0 (0,0)
Zielgerichtete Therapie	1 (5,6)
Bestrahlung	0 (0,0)
Andere	1 (5,6)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. [1] Patienten können in mehr als einer Therapieart gezählt werden, werden aber höchstens einmal innerhalb einer Therapieart gezählt. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-95 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Status	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Patienten, die mindestens eine Dosis von 160 mg BID erhalten haben [1] (n, %)	17 (94,4)
Startdosis von 160 mg BID	17 (94,4)
Fortgesetzte Behandlung nach Progress (n, %)	2 (11,1)
Status der Behandlung (n, %)	
Abgebrochen	3 (16,7)
Laufend	15 (83,3)
Grund für den Behandlungsabbruch (n, %)	
Progress	1 (5,6)
Rücknahme der Einwilligung	1 (5,6)
Andere	1 (5,6)
Status der Studie (n, %)	
Abgebrochen	2 (11,1)
Laufend	16 (88,9)
Grund für den Studienabbruch (n, %)	
Tod	1 (5,6)
Rücknahme der Einwilligung	1 (5,6)
Studienzeit (TOS) (Monate) [2]	

Status	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
n	18
Mittelwert	21,36
Standardabweichung	10,462
Median	22,29
Minimum	0,4
Maximum	35,6
<p>BID: Zweimal täglich; mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET Rearranged during Transfection</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.</p> <p>[1] 160 mg BID ist die empfohlene Dosis für Phase 2.</p> <p>[2] Studienzeit (TOS) (Monate) = (Datum des Studienausstiegs - Datum der ersten Dosis +1)/30,4375 für Patienten, die die Studie am oder vor dem Datenschnitt verlassen haben; TOS (Monate) = (Datum des Datenschnitts - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt noch in der Behandlungsphase befanden; TOS (Monate) = (Datum des letzten Besuchs - Datum der ersten Dosis +1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt in der langfristigen Nachbeobachtung befanden.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-96 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Status	Selpercatinib Teilpopulation A (N=18)
Jegliche Dosisreduktion (n, %)	6 (33,3)
UE	6 (33,3)
Andere Gründe	1 (5,6)
Jegliche zurückgehaltene Dosis (n, %)	9 (50,0)
UE	8 (44,4)
Andere Gründe	3 (16,7)
Jegliche Dosiserhöhung (n, %)	2 (11,1)
Erneute Dosiserhöhung	2 (11,1)
Dosis, auf die die ursprüngliche Dosis reduziert wurde (n, %)	
120 mg/Dosis	2 (11,1)
80 mg/Dosis	2 (11,1)
60 mg/Dosis	2 (11,1)
<p>mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-H: Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30– weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-97 (Anhang): Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib	
	Teilpopulation A (N = 16)	Teilpopulation A (N' = 14)
EORTC QLQ-C30-Fragebogen		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	18,23 (0,00; 33,22)	19,83 (3,71; 33,22)
Q1-Q3	8,23-23,59	9,69-24,87
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
<6 Monate	3 (18,8)	1 (7,1)
≥6 und <12 Monate	3 (18,8)	3 (21,4)
≥12 und <18 Monate	2 (12,5)	2 (14,3)
≥18 und <24 Monate	4 (25,0)	4 (28,6)
≥24 und <30 Monate	2 (12,5)	2 (14,3)
≥30 Monate	2 (12,5)	2 (14,3)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Beobachtungsdauer ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und der letzten EORTC-Beobachtung der jeweiligen Patienten. Für Patienten, die nur eine Baseline-Beobachtung haben, wird die Dauer auf einen Tag gesetzt. Für Patienten ohne Baseline-Beobachtung wird die Dauer auf 0 Tage gesetzt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>		

Anhang 4-I: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Anhang 4-I1: Zusammenfassende Statistik zur Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-98 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	24,6 (26,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (18,06)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-4,3 (18,45)
Median (min; max)	0,0 (-55,6; 22,2)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	17,3 (18,52)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-4,9 (20,12)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-11,1

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (44,4)
Stabiler Status	2 (22,2)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	21,3 (27,40)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-3,7 (11,92)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	17,2 (24,53)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-6,1 (18,83)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (45,5)
Stabiler Status	3 (27,3)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	16,0 (14,81)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Mittelwert (STD)	3,7 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	11,1 (15,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (7,86)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 11,1)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	1,9 (14,77)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	5,6 (11,88)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-5,6
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-4,2 (14,47)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 22,2)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	13,0 (14,77)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	1,9 (12,99)
Median (min; max)	5,6 (-22,2; 11,1)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (10,64)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-11,1 (20,29)
Median (min; max)	-11,1 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-27,8-5,6
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (0,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	27,8 (7,86)
Median (min; max)	27,8 (22,2; 33,3)
Q1-Q3	22,2-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (31,43)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (7,86)
Median (min; max)	16,7 (11,1; 22,2)
Q1-Q3	11,1-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (15,71)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	11,1 (15,71)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-5,6 (23,57)
Median (min; max)	-5,6 (-22,2; 11,1)
Q1-Q3	-22,2-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	55,6 (15,71)
Median (min; max)	55,6 (44,4; 66,7)
Q1-Q3	44,4-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-11,1 (31,43)
Median (min; max)	-11,1 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-99 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	20,2 (26,29)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	12,8 (19,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-7,7 (17,50)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	11,1 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-5,6 (27,64)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	13,9 (28,28)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-5,6 (17,88)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	13,6 (20,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-6,1 (20,10)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (27,3)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (14,70)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,0 (18,63)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	10,0 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (20,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	8,3 (13,94)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (8,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (7,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-2,1 (5,89)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (13,61)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	8,3-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (25,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-25,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	58,3 (35,36)
Median (min; max)	58,3 (33,3; 83,3)
Q1-Q3	33,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-100 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	3,6 (7,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	6,4 (14,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	3,8 (16,88)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (15,4)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (7,35)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,0 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	7 (77,8)
Verschlechterung	1 (11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	1,4 (4,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-1,4 (8,58)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	9 (75,0)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	1,5 (5,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-3,0 (10,05)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (27,3)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	1,9 (5,56)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	16,7 (16,67)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	13,3 (13,94)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	3 (60,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (8,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	2,8 (6,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (7,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (12,60)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (8,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (10,54)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-101 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	11,9 (21,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	10,3 (16,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	0,0 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (15,4)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	11,1 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	5,6 (12,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-8,3 (20,72)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (15,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-3,0 (27,71)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	14,8 (17,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (14,70)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	7 (77,8)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	13,3 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (18,26)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	12,5 (17,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (21,36)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-102 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	28,6 (28,81)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	20,5 (32,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-7,7 (19,97)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (30,8)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (14,70)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-11,1 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	8,3 (20,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-16,7 (22,47)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (58,3)
Stabiler Status	4 (33,3)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	21,2 (30,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-6,1 (20,10)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (27,3)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	18,5 (17,57)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	13,3 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (25,09)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	16,7 (17,82)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (17,82)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	27,8 (25,09)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	41,7 (16,67)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	25,0 (16,67)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	3 (75,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (23,57)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (0,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (70,71)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-33,3 (47,14)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-103 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	7,1 (14,19)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	15,4 (32,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	10,3 (31,58)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (7,7)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (14,70)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (88,9)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	5,6 (12,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	0,0 (14,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	10 (83,3)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	6,1 (13,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	11 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (14,70)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	8 (88,9)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (17,82)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-104 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	14,3 (21,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	17,9 (22,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	2,6 (21,35)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (15,4)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	11,1 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (20,03)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	19,4 (30,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	11,1 (25,95)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	4 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	18,2 (22,92)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	6,1 (25,03)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	5 (45,5)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	18,5 (24,22)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (22,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	13,3 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (27,89)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (30,86)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (21,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (27,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (23,57)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-105 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	7,7 (19,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	7,7 (19,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	11 (84,6)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	14,8 (24,22)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	14,8 (24,22)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	8,3 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	8,3 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	9 (75,0)
Verschlechterung	3 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (15,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (15,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	8 (88,9)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-I2: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C3 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

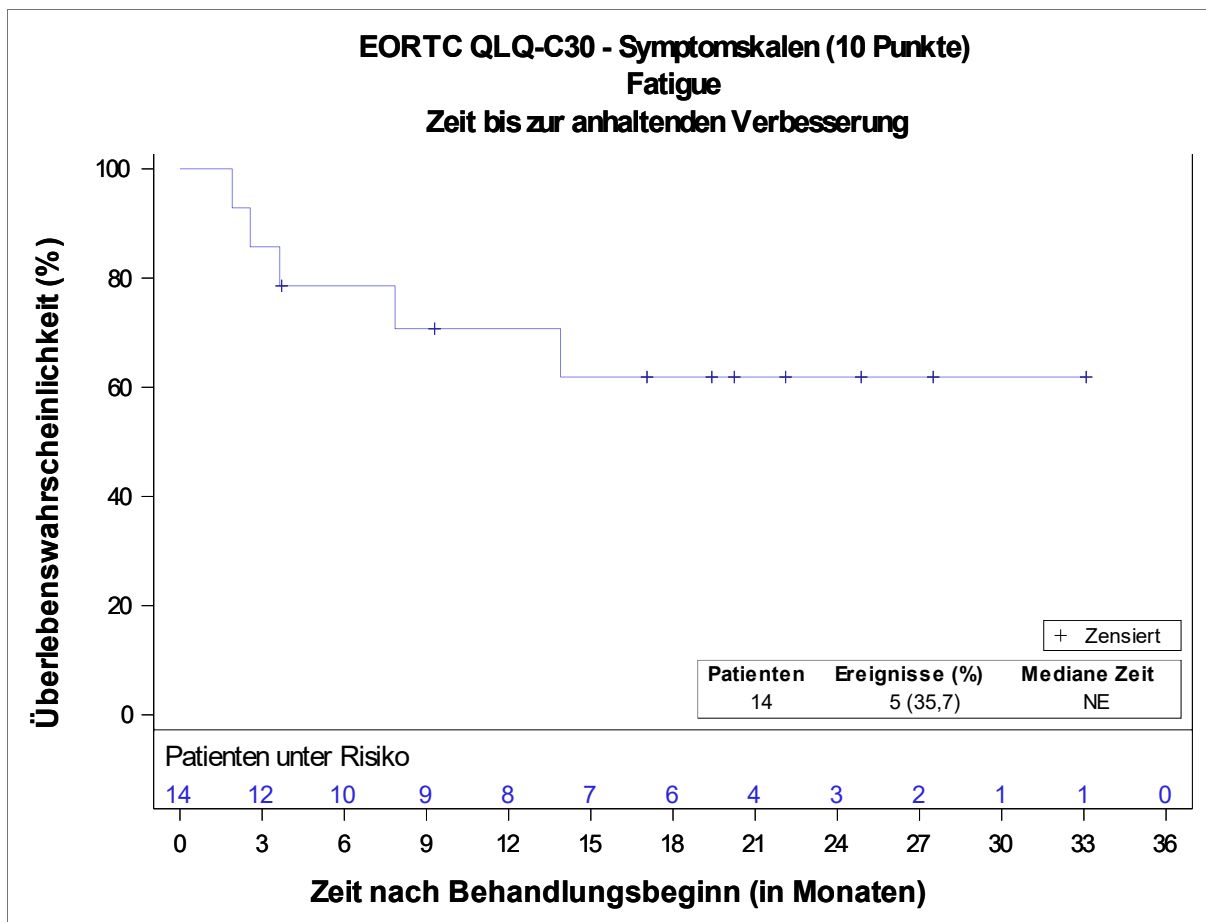


Abbildung 4-35 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

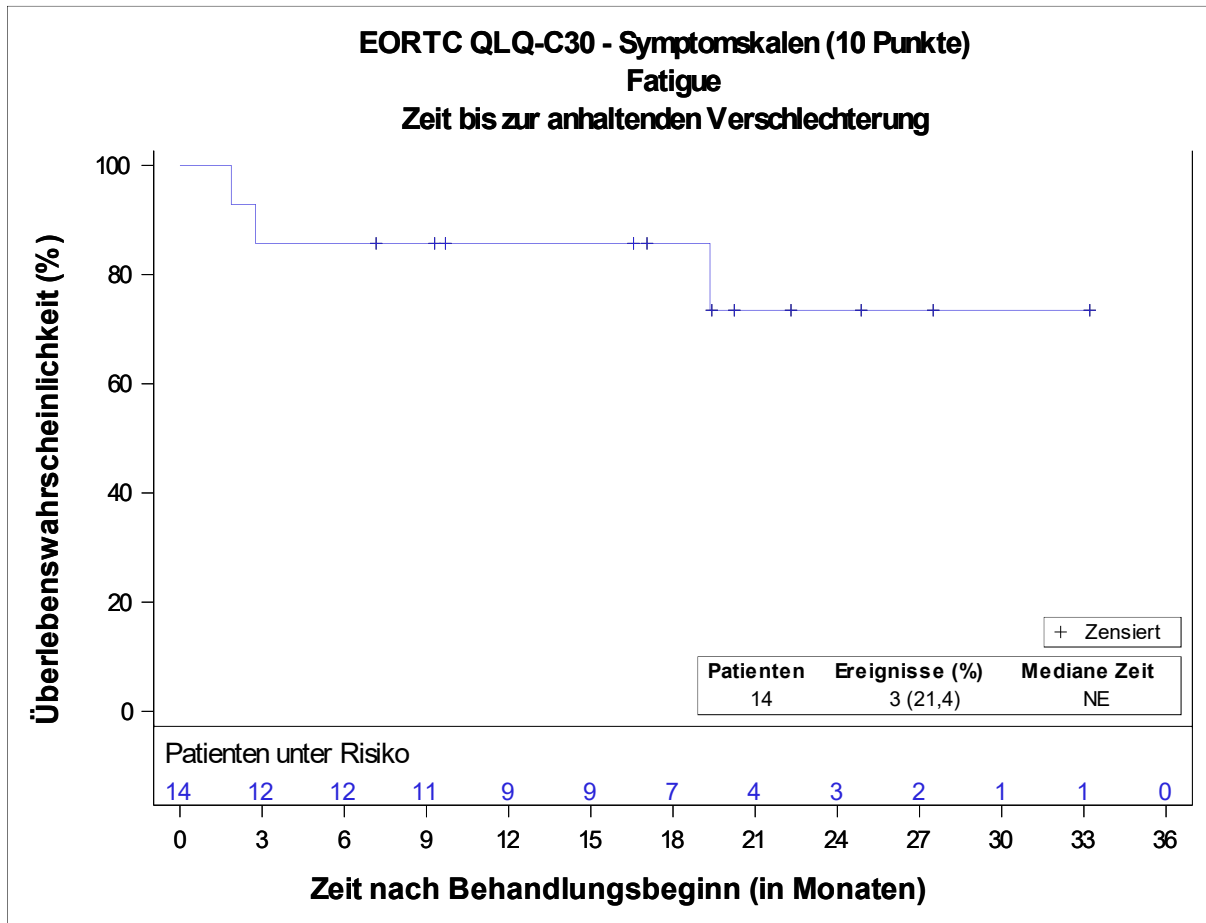


Abbildung 4-36 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

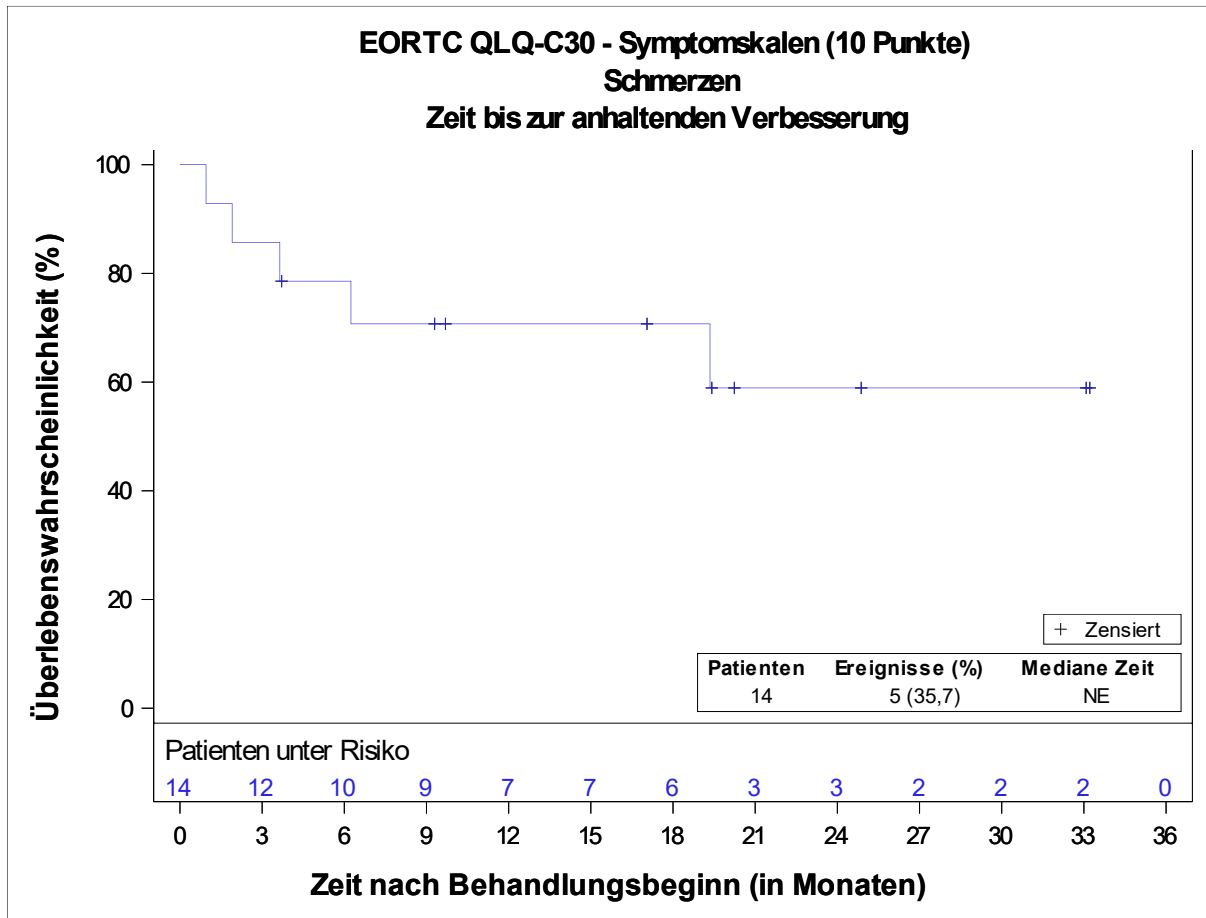


Abbildung 4-37 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

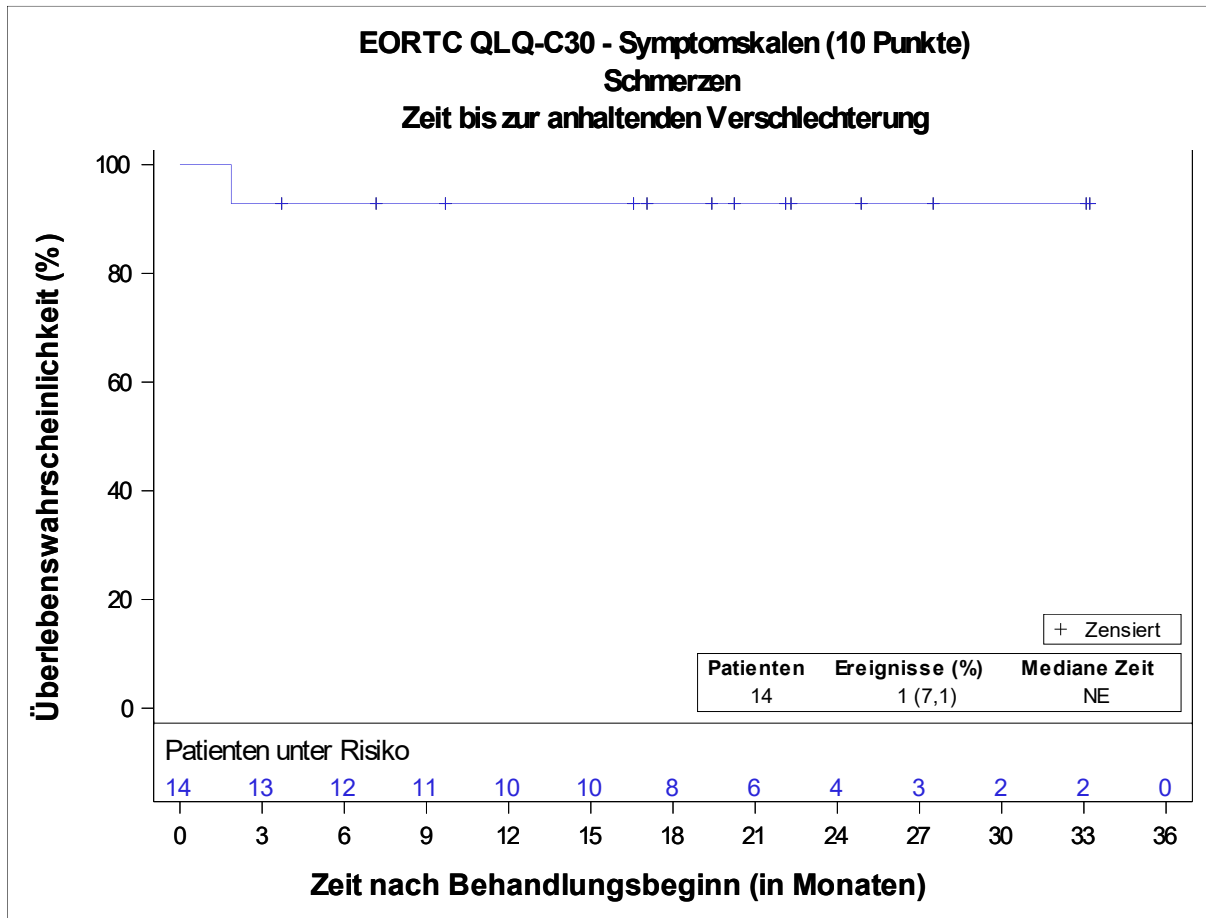


Abbildung 4-38 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

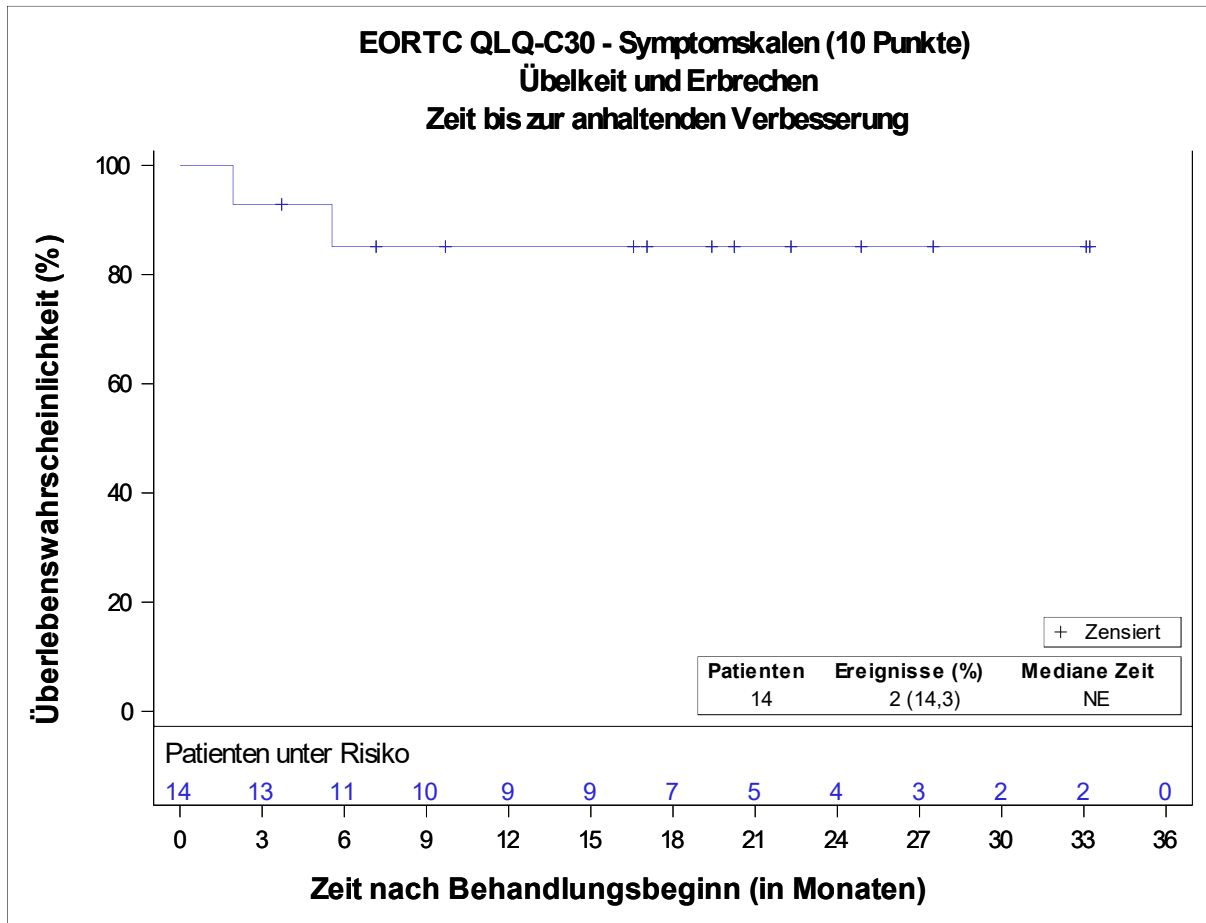


Abbildung 4-39 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

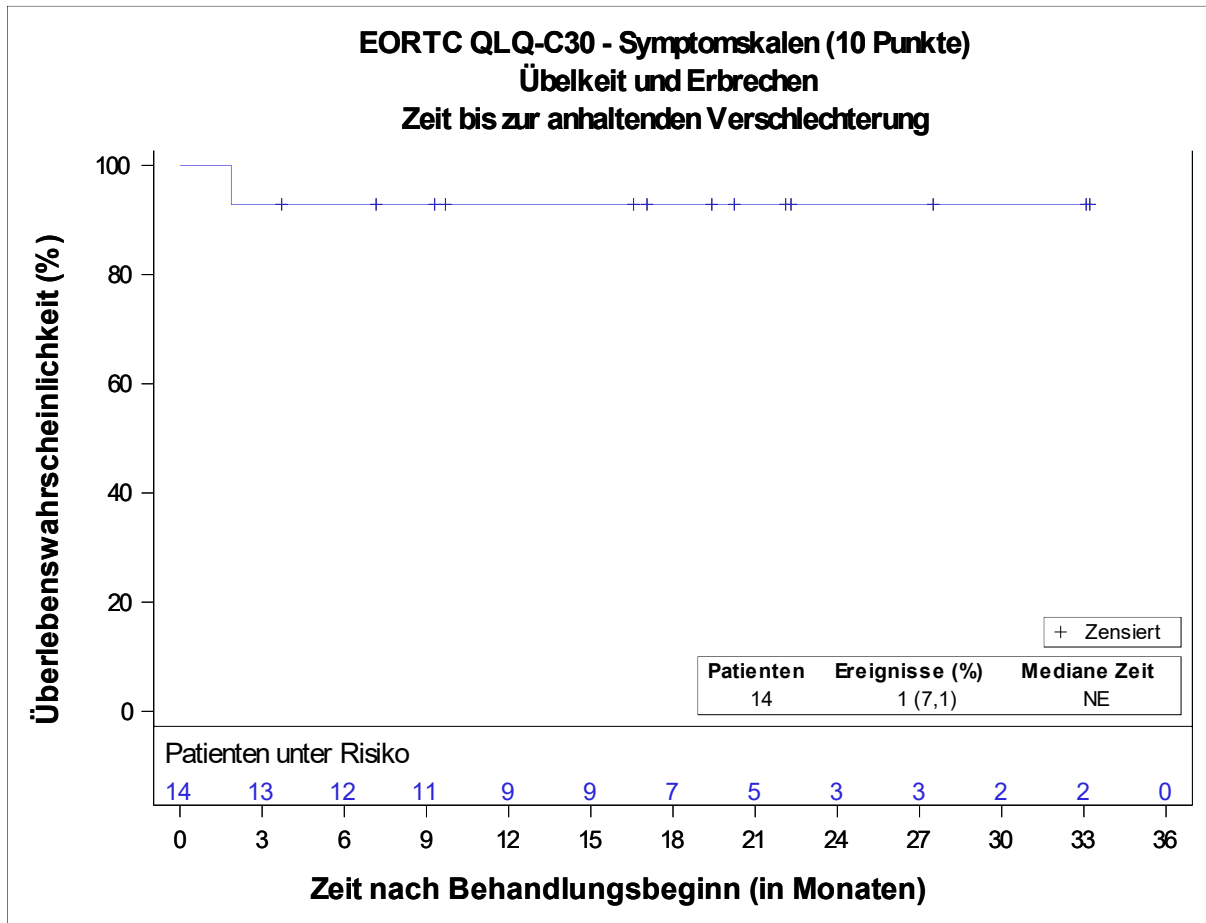


Abbildung 4-40 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

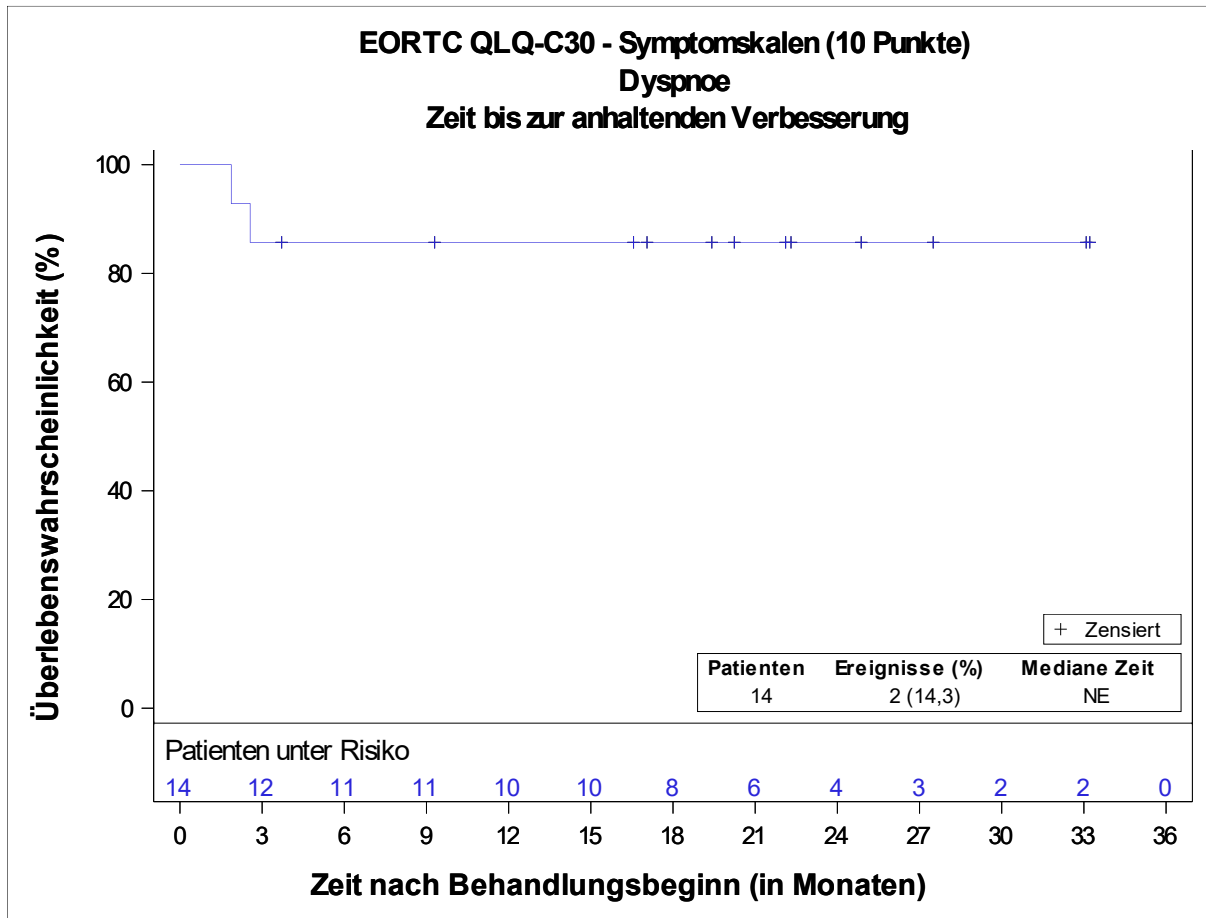


Abbildung 4-41 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

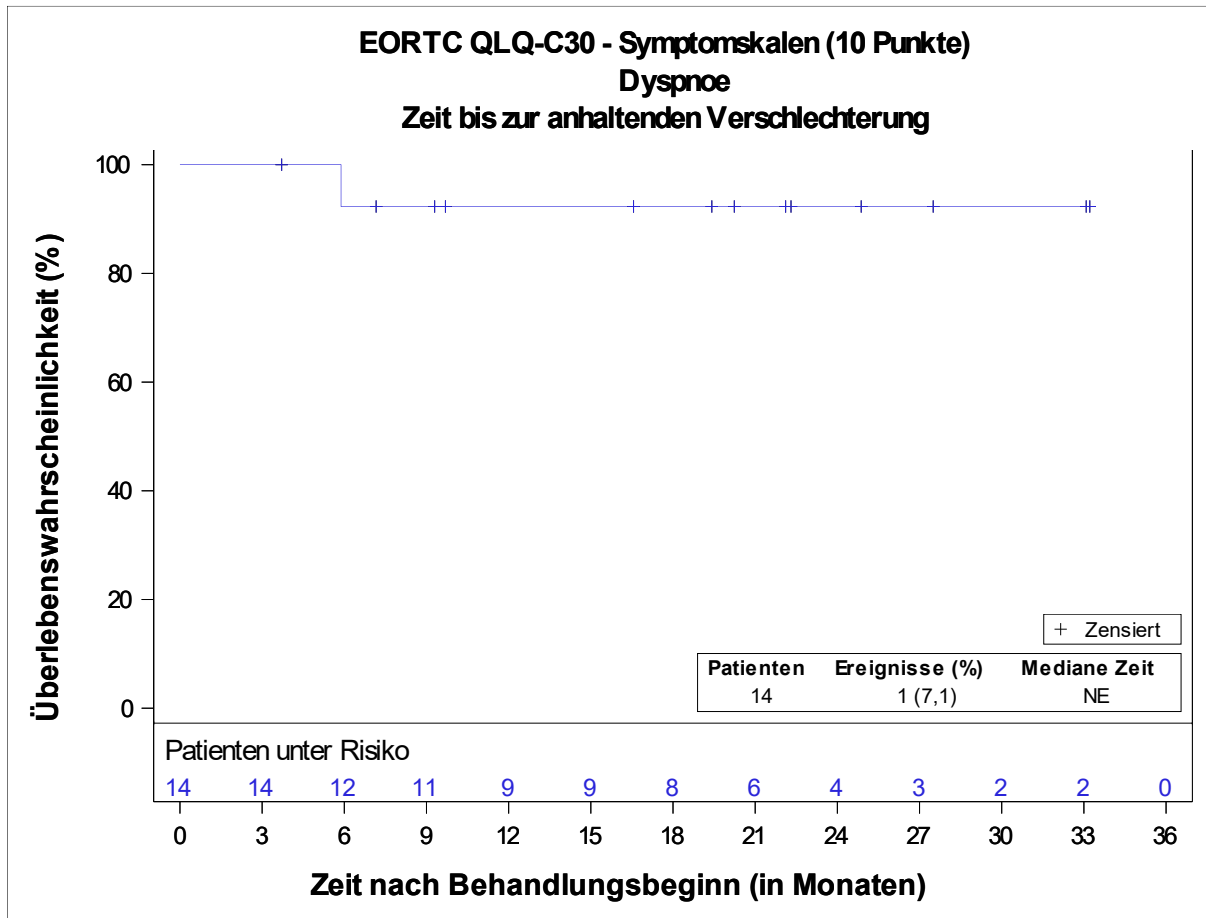


Abbildung 4-42 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

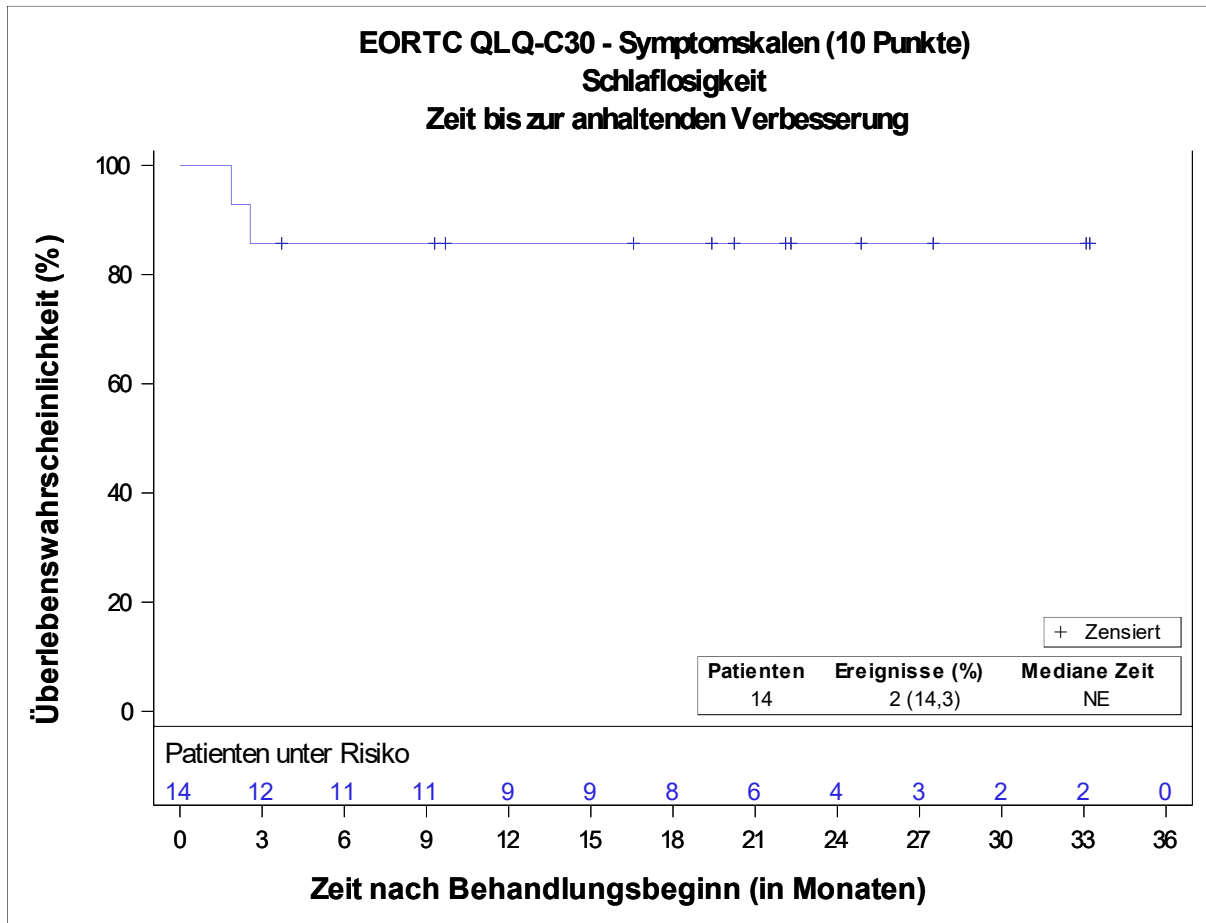


Abbildung 4-43 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

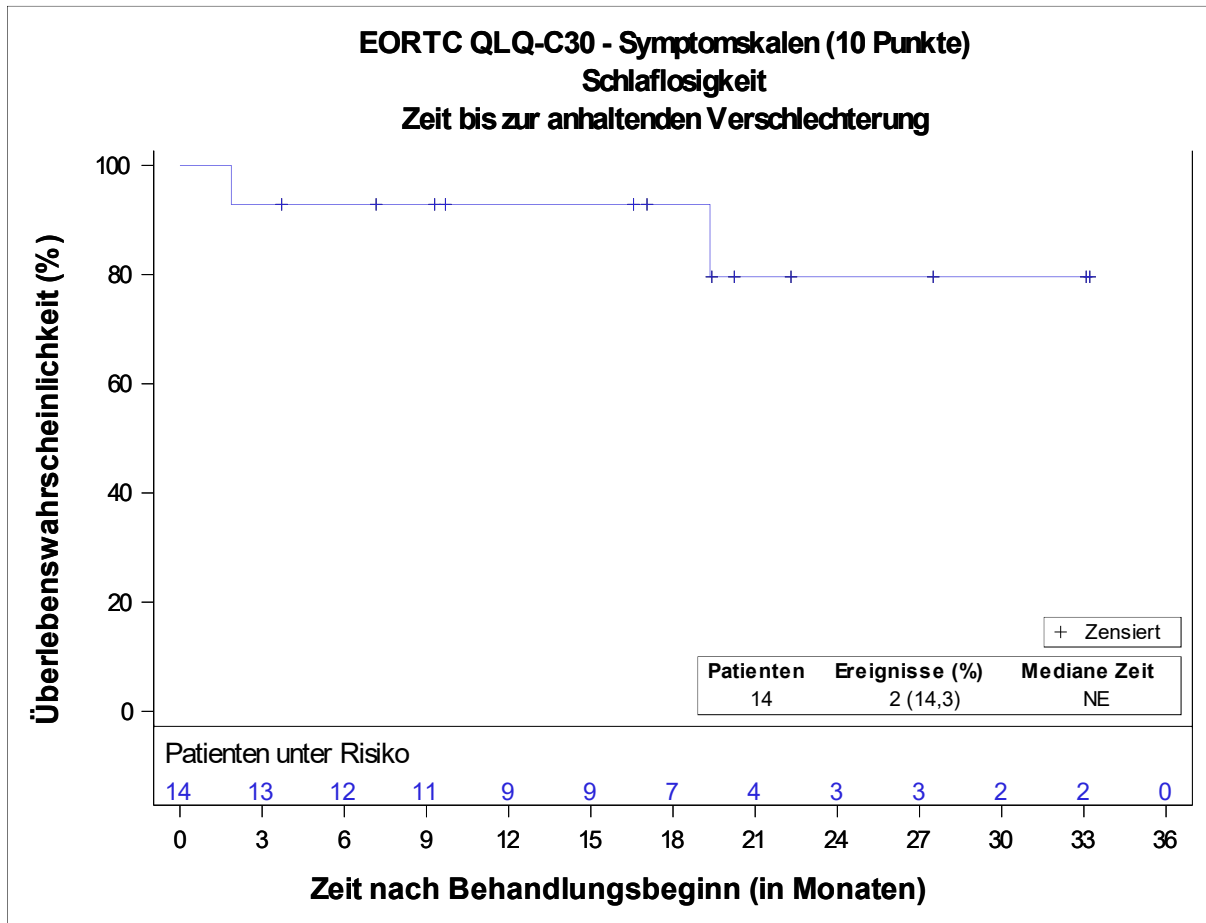


Abbildung 4-44 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

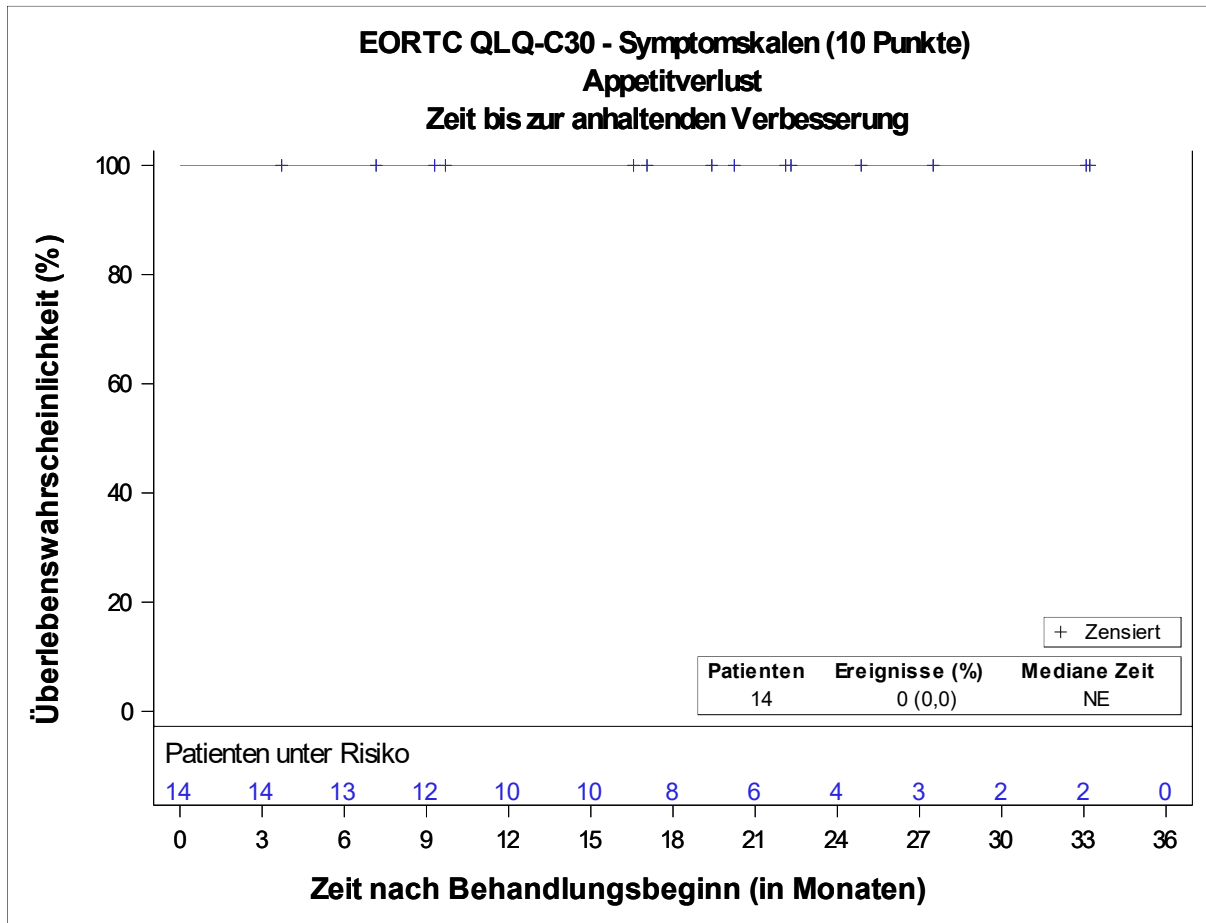


Abbildung 4-45 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

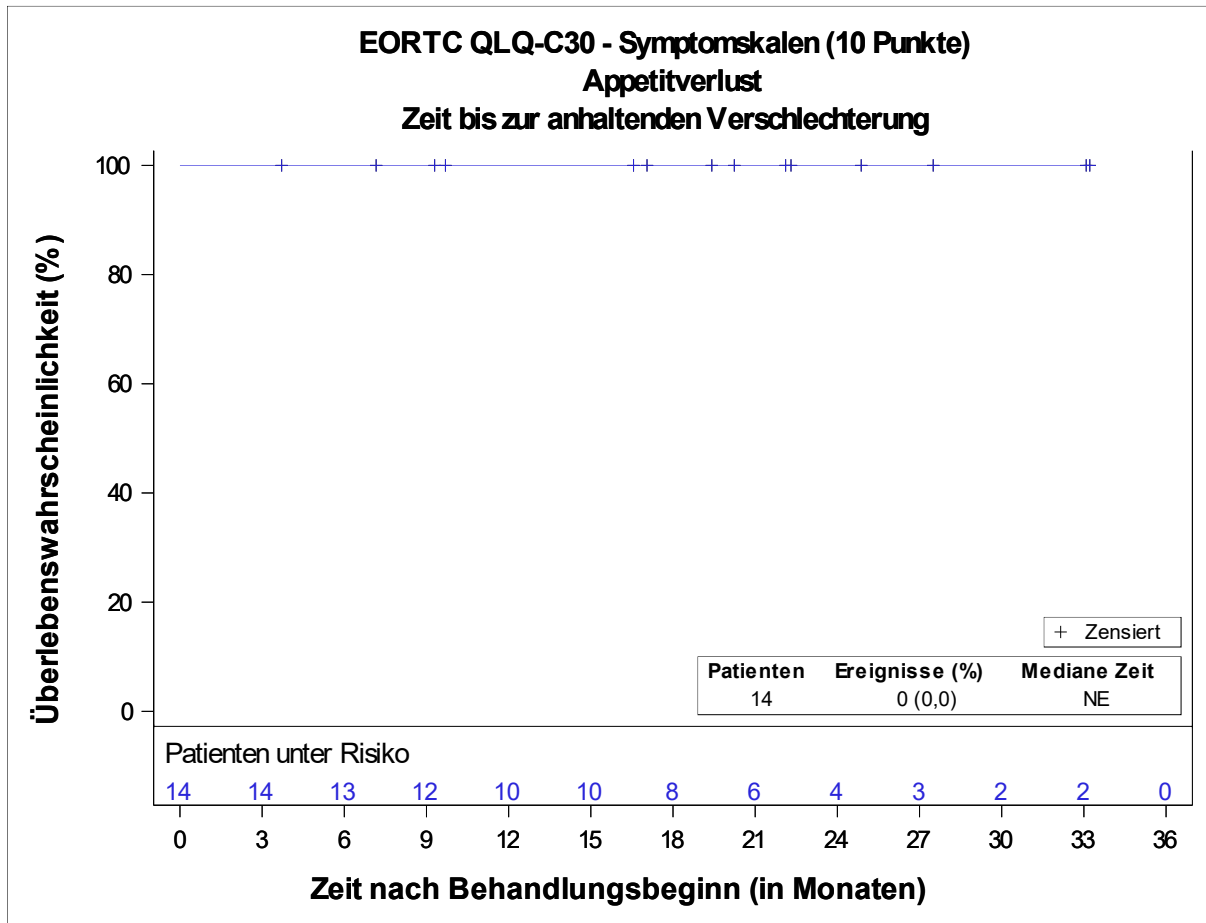


Abbildung 4-46 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

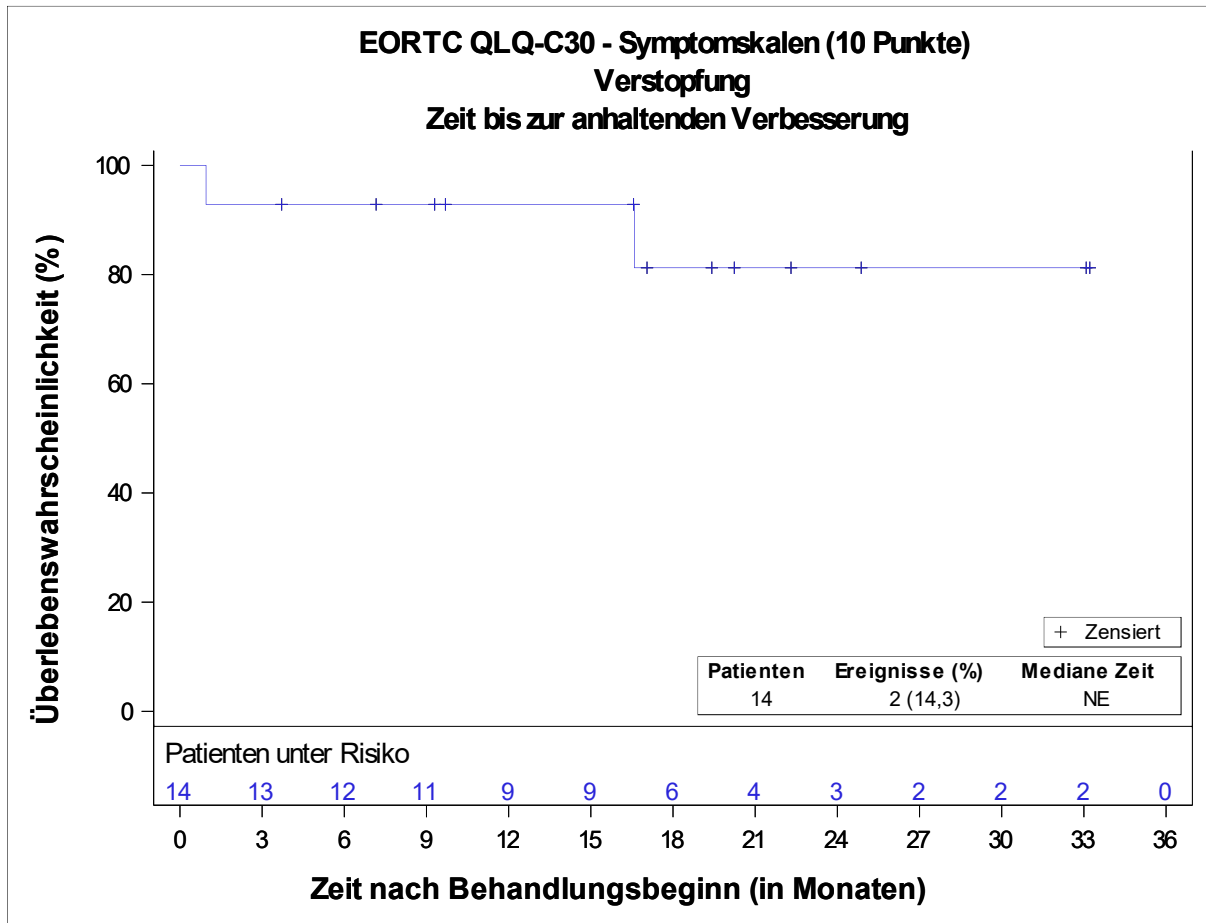


Abbildung 4-47 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

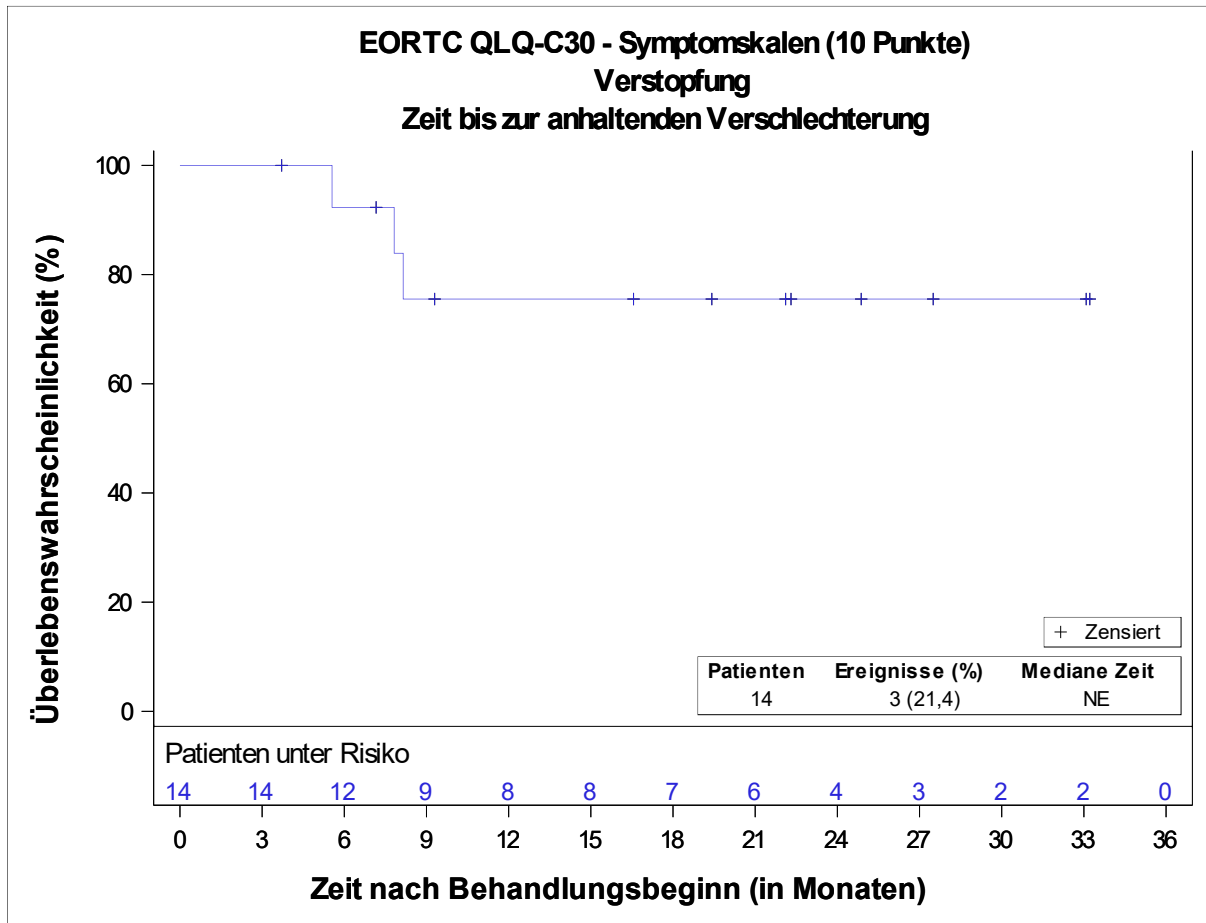


Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

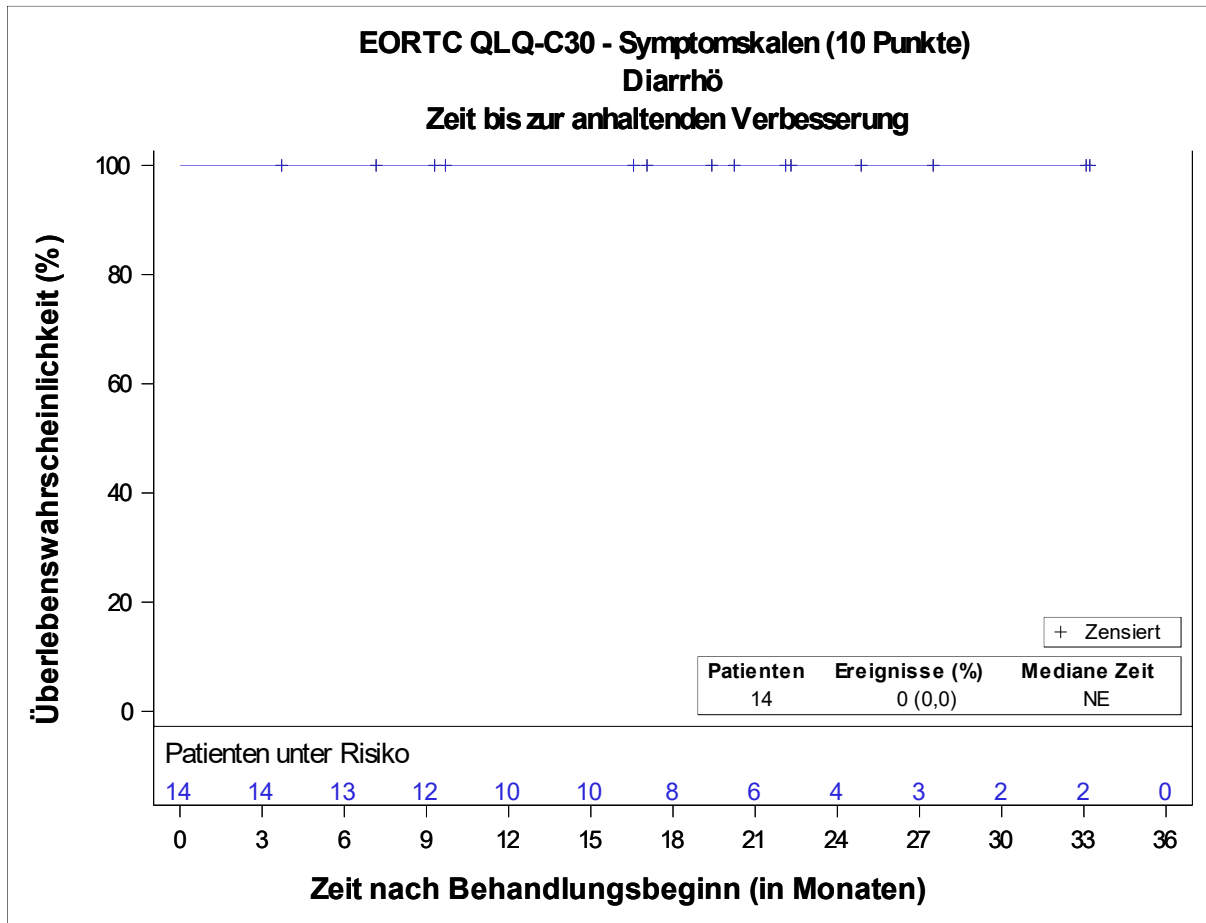


Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

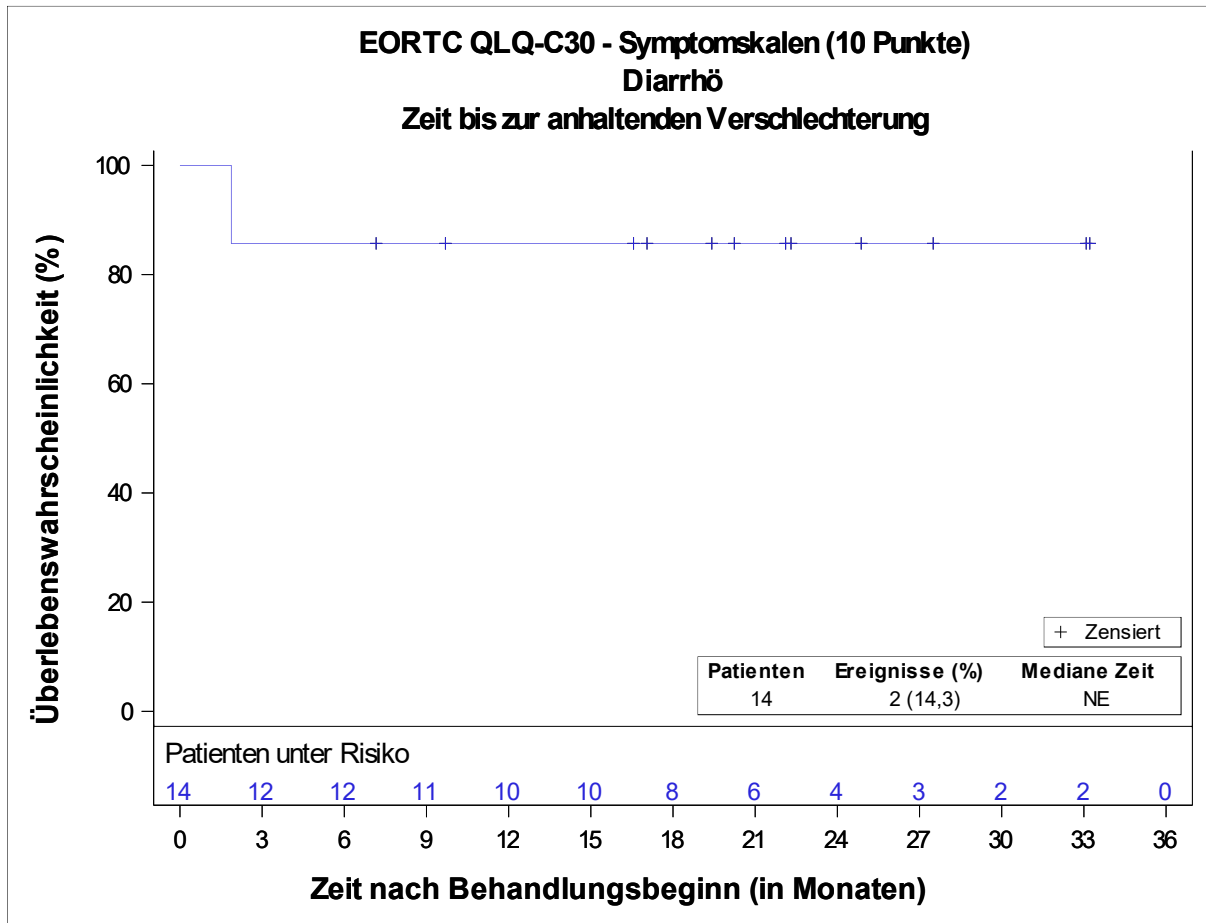


Abbildung 4-50 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Anhang 4-I3: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-106 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,63 [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (64,3)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (35,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	6,51 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-107 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (42,9)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (57,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,18 [4,60; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-108 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,94; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,14 [1,91; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-109 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,78; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,94; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,63 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,18 [19,35; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-111 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,85 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-112 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,16; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-113 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,85 [3,68; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-I4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

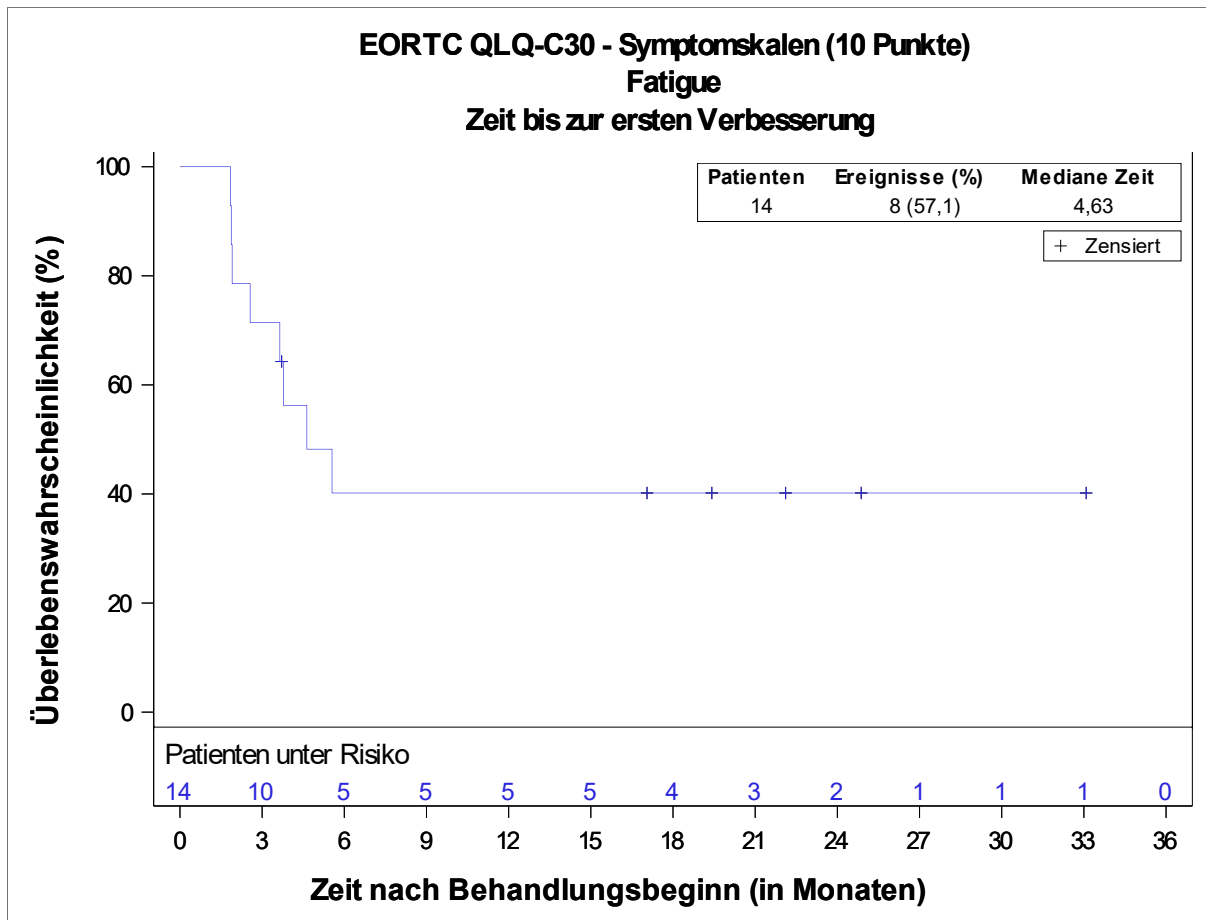


Abbildung 4-51 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

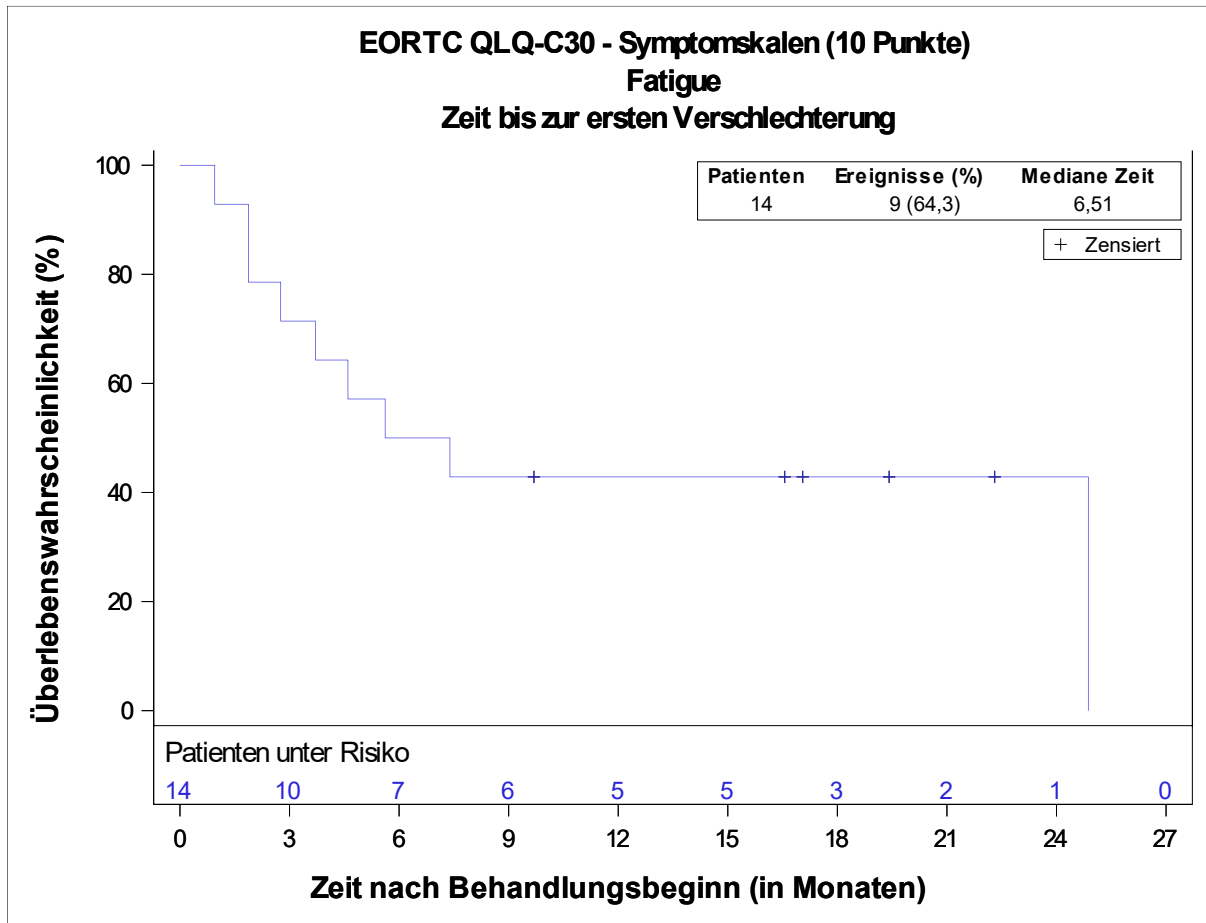


Abbildung 4-52 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

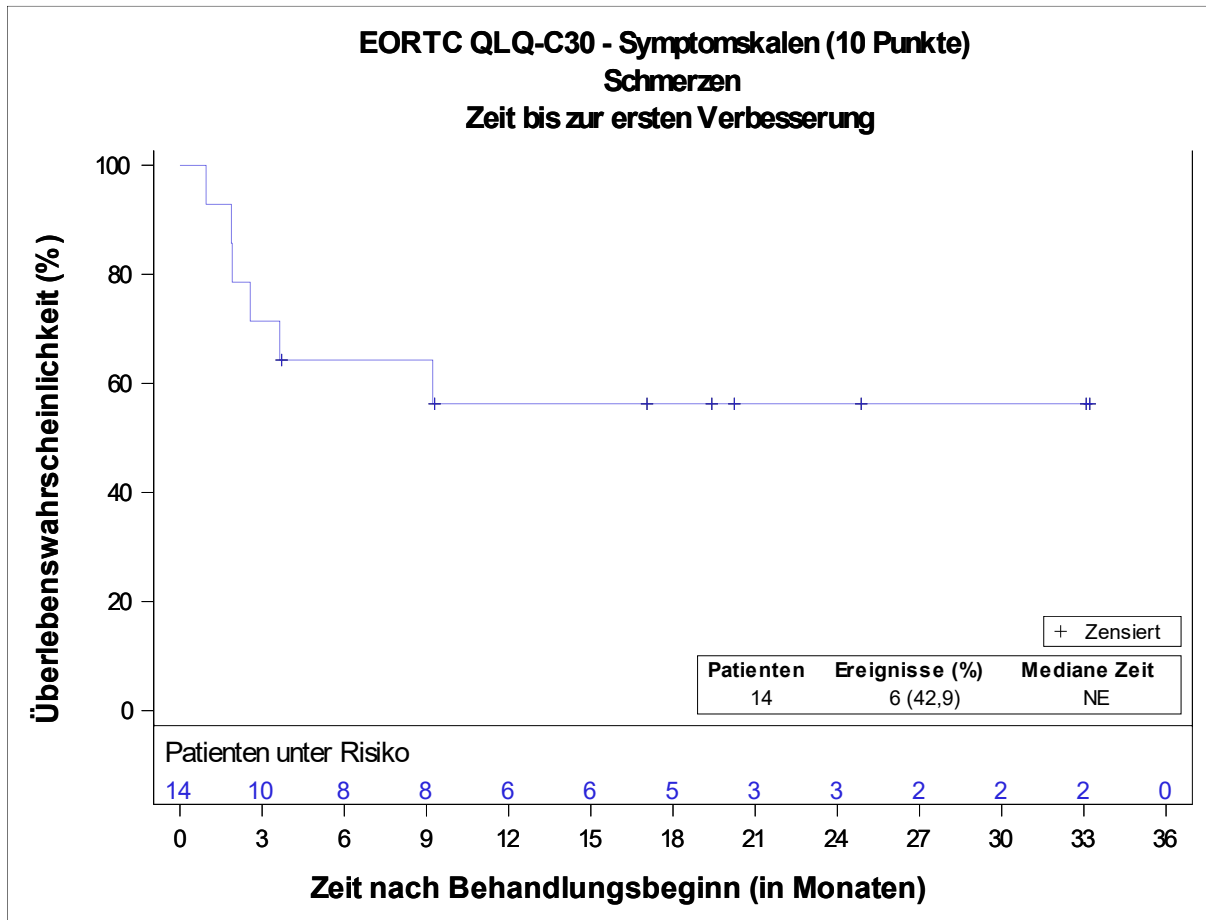


Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

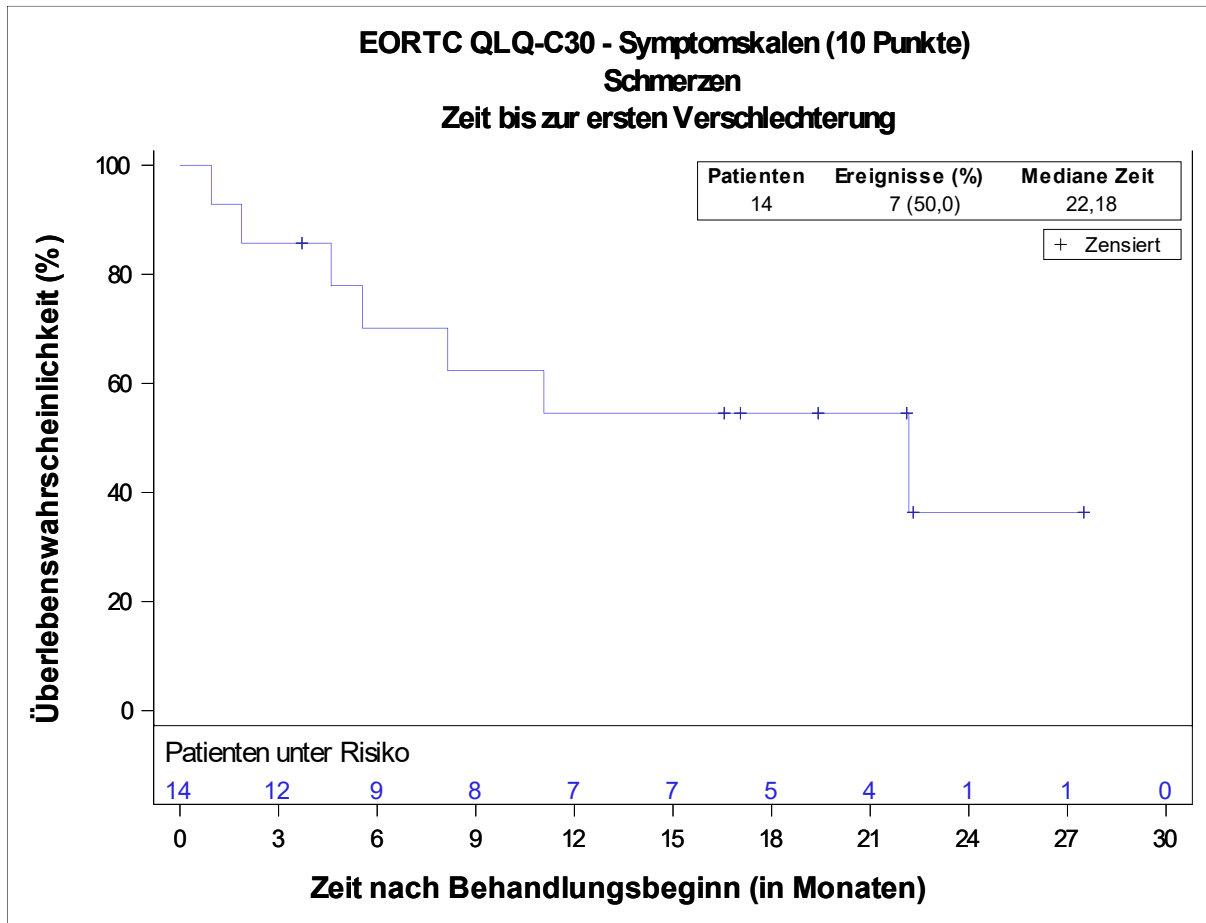


Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

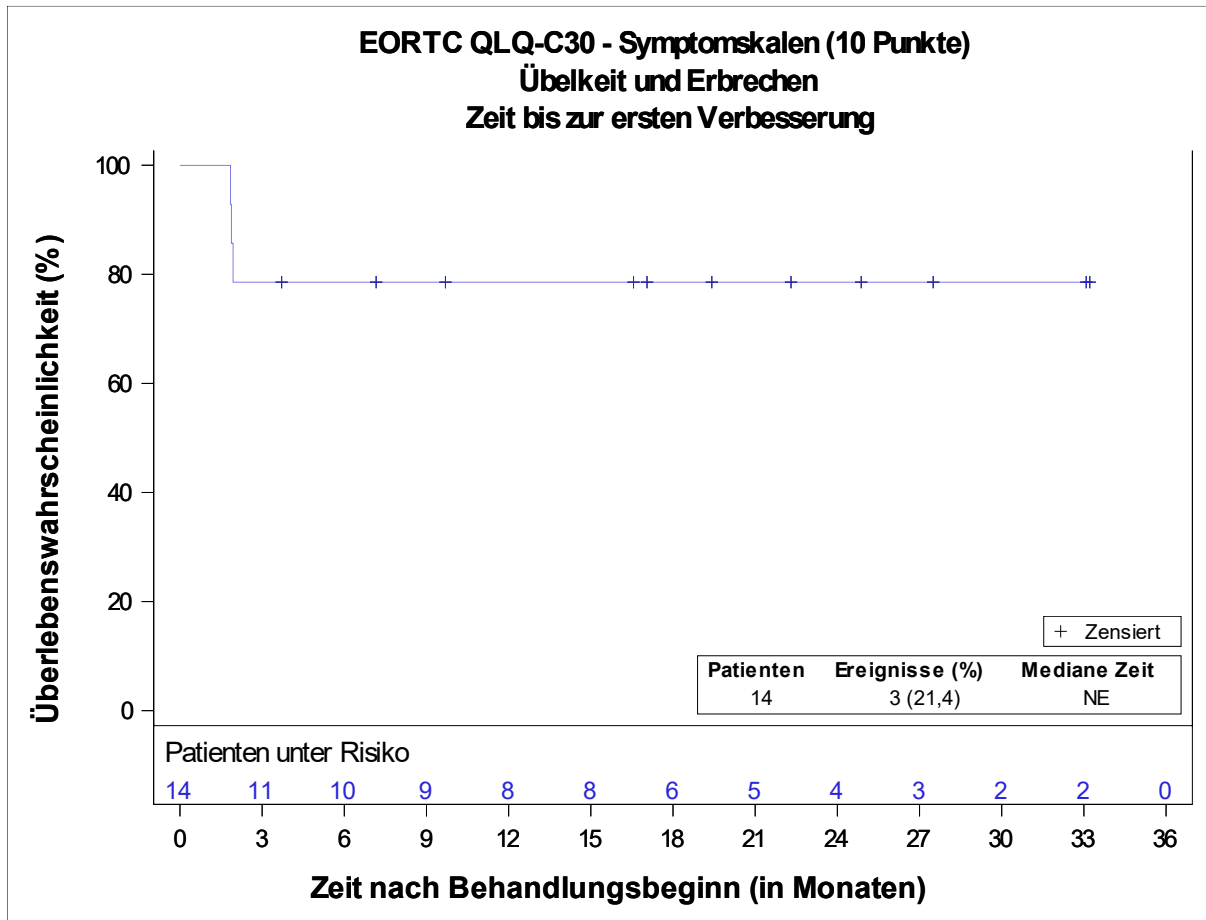


Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

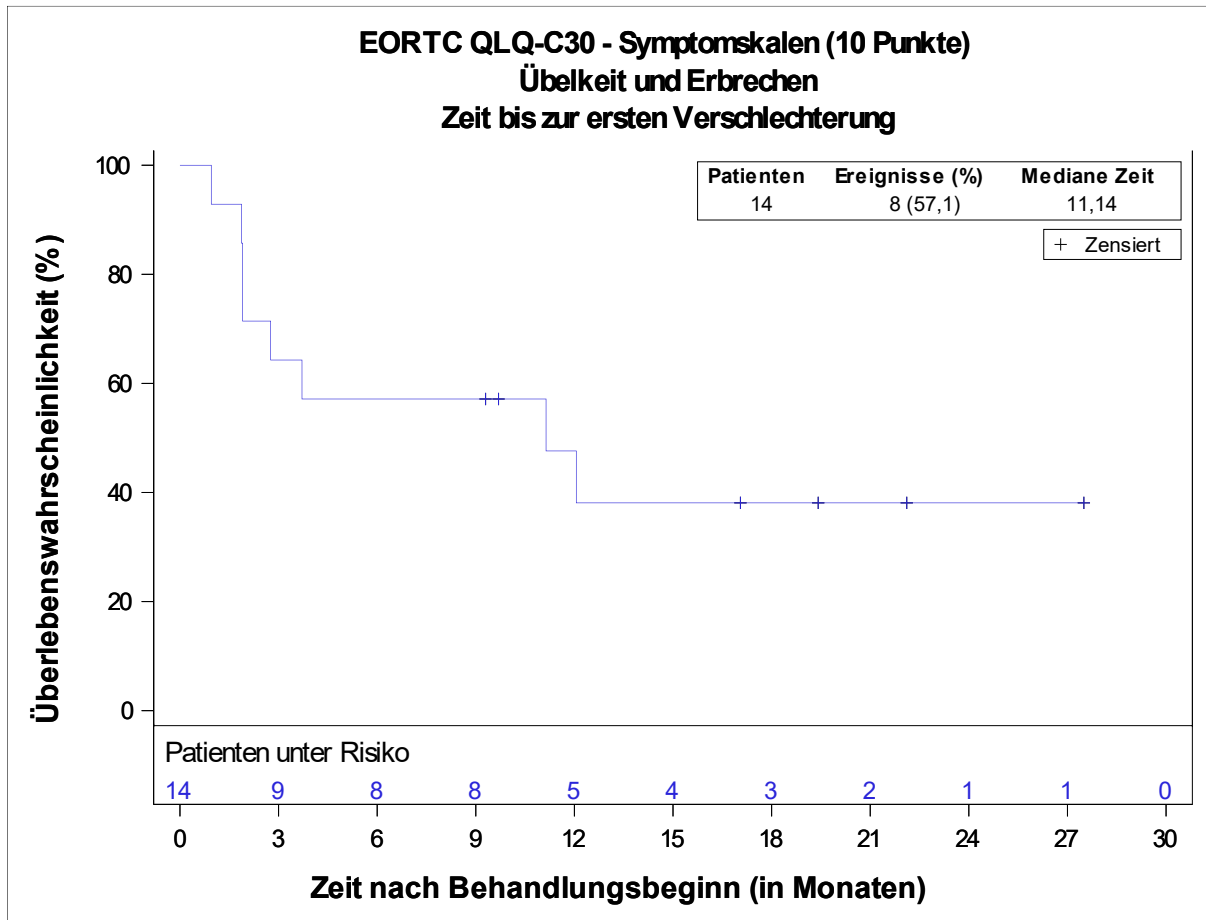


Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

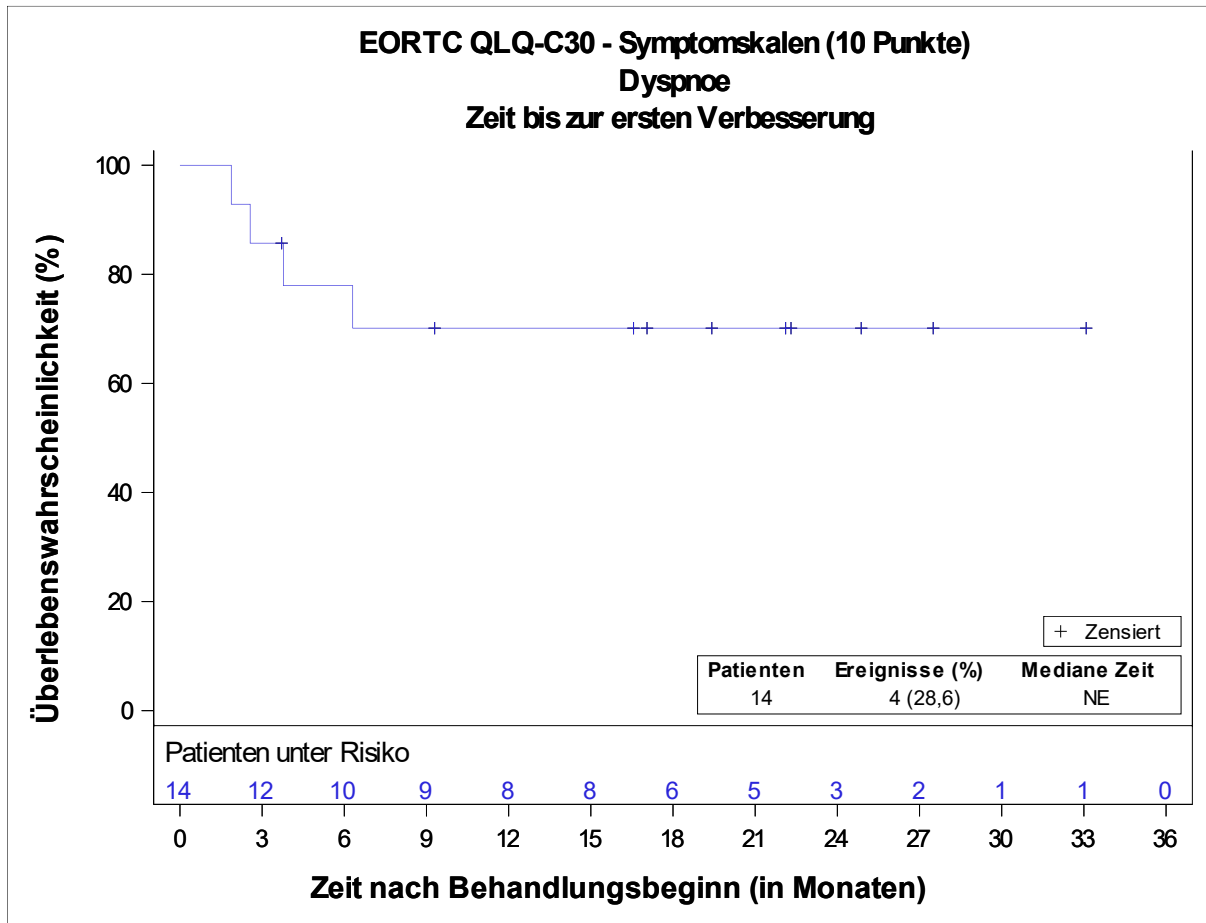


Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

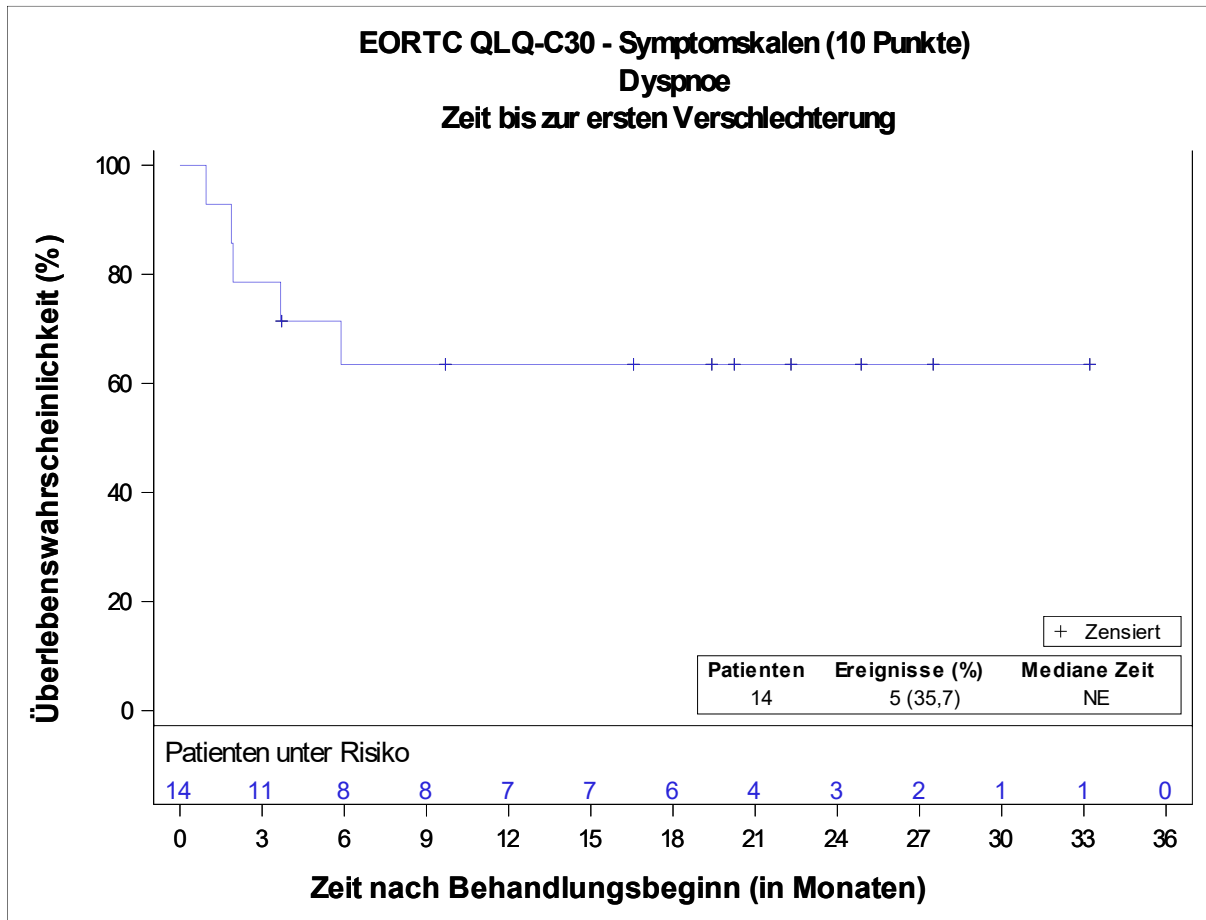


Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

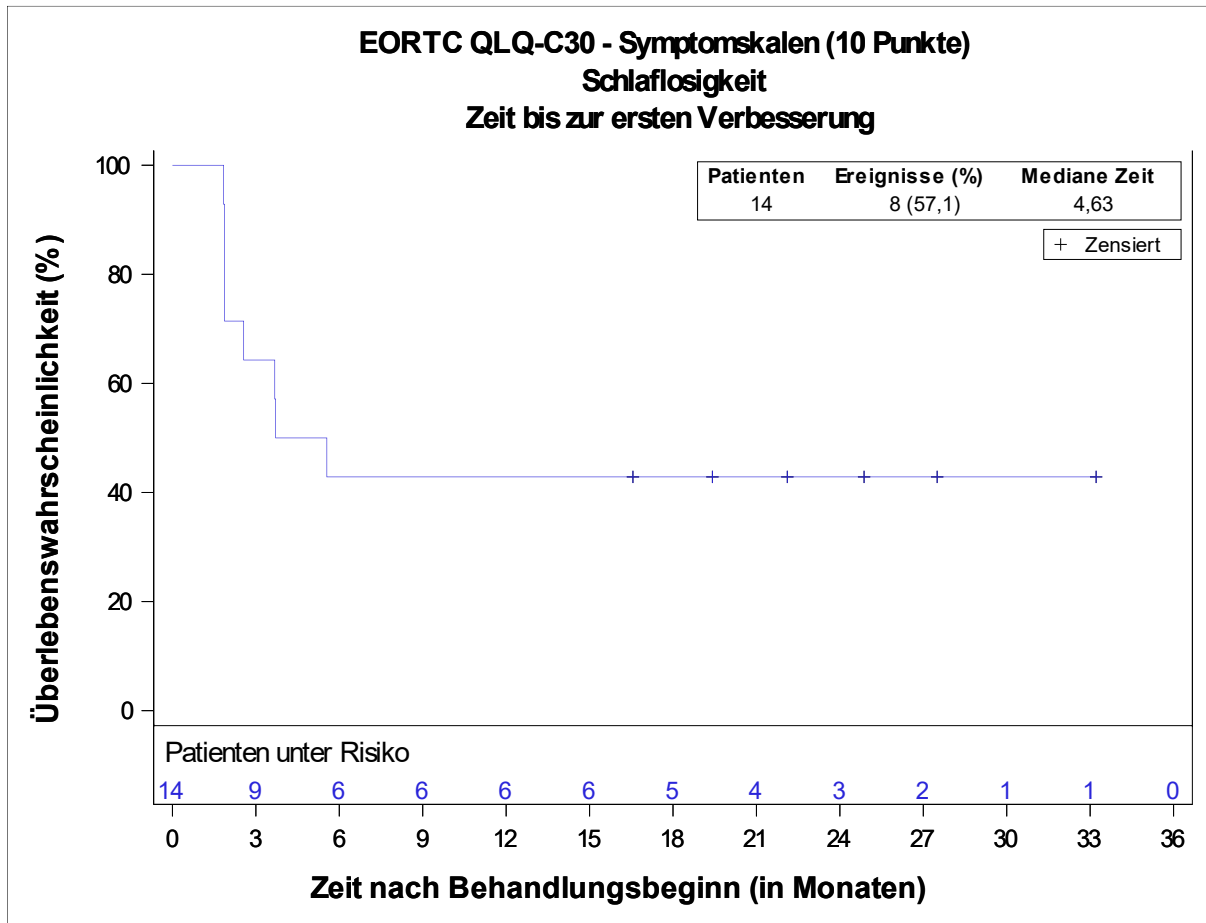


Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

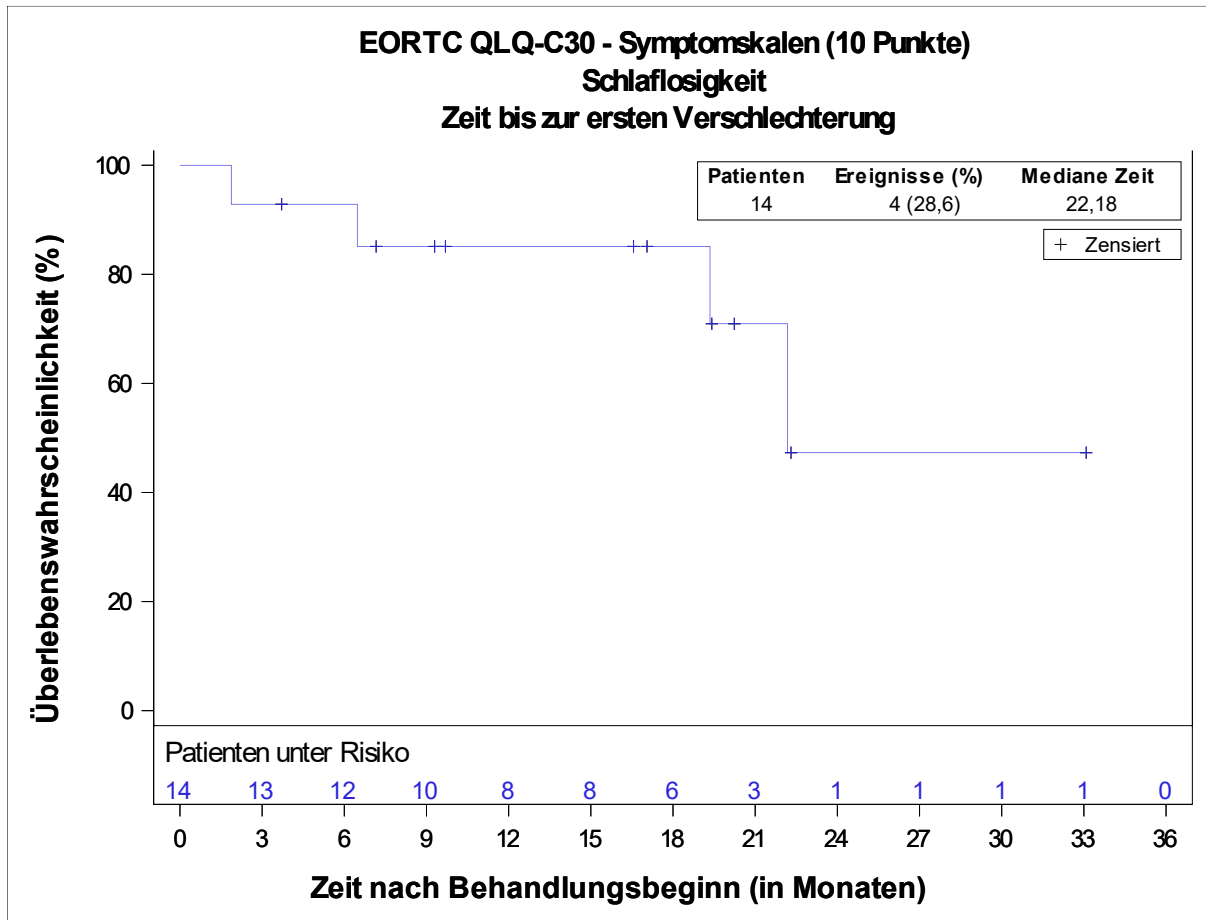


Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

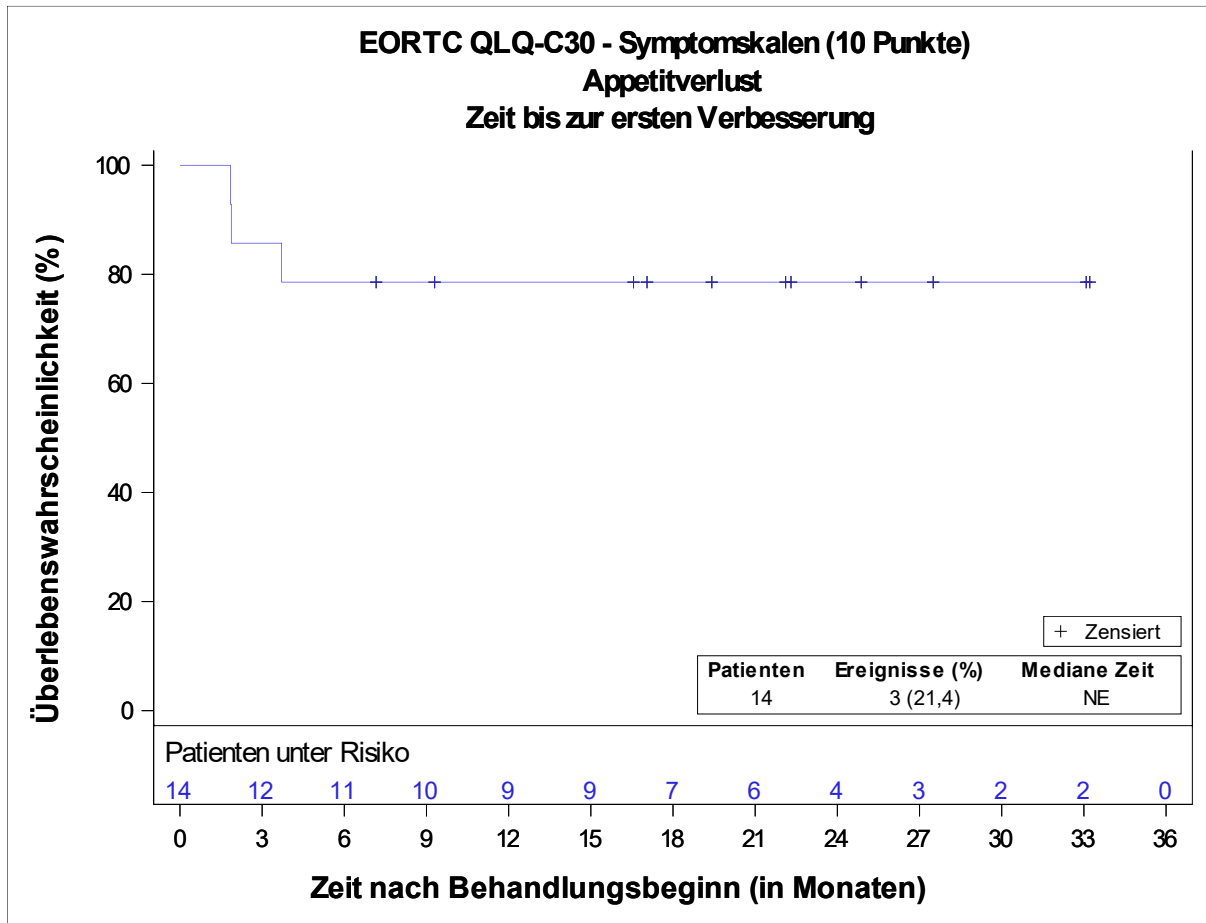


Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

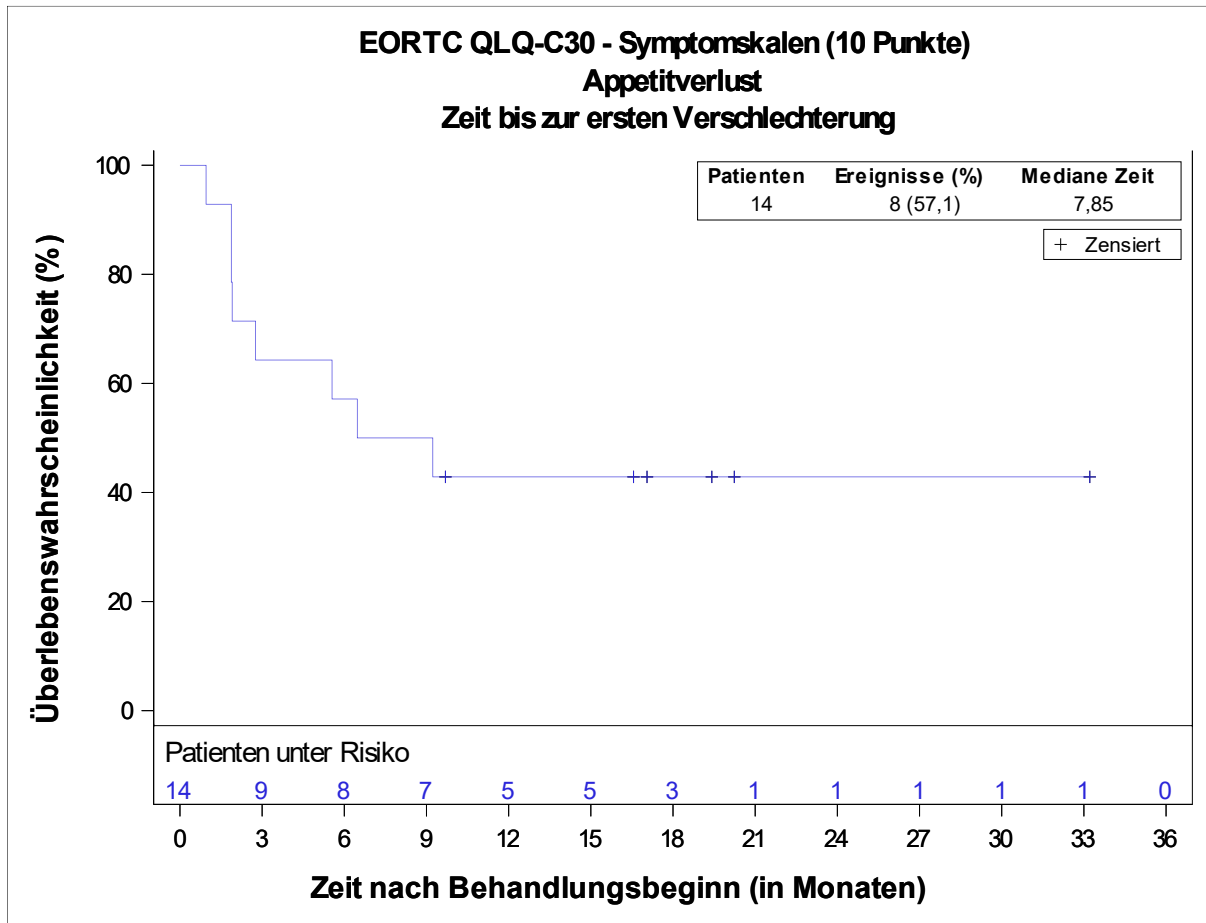


Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

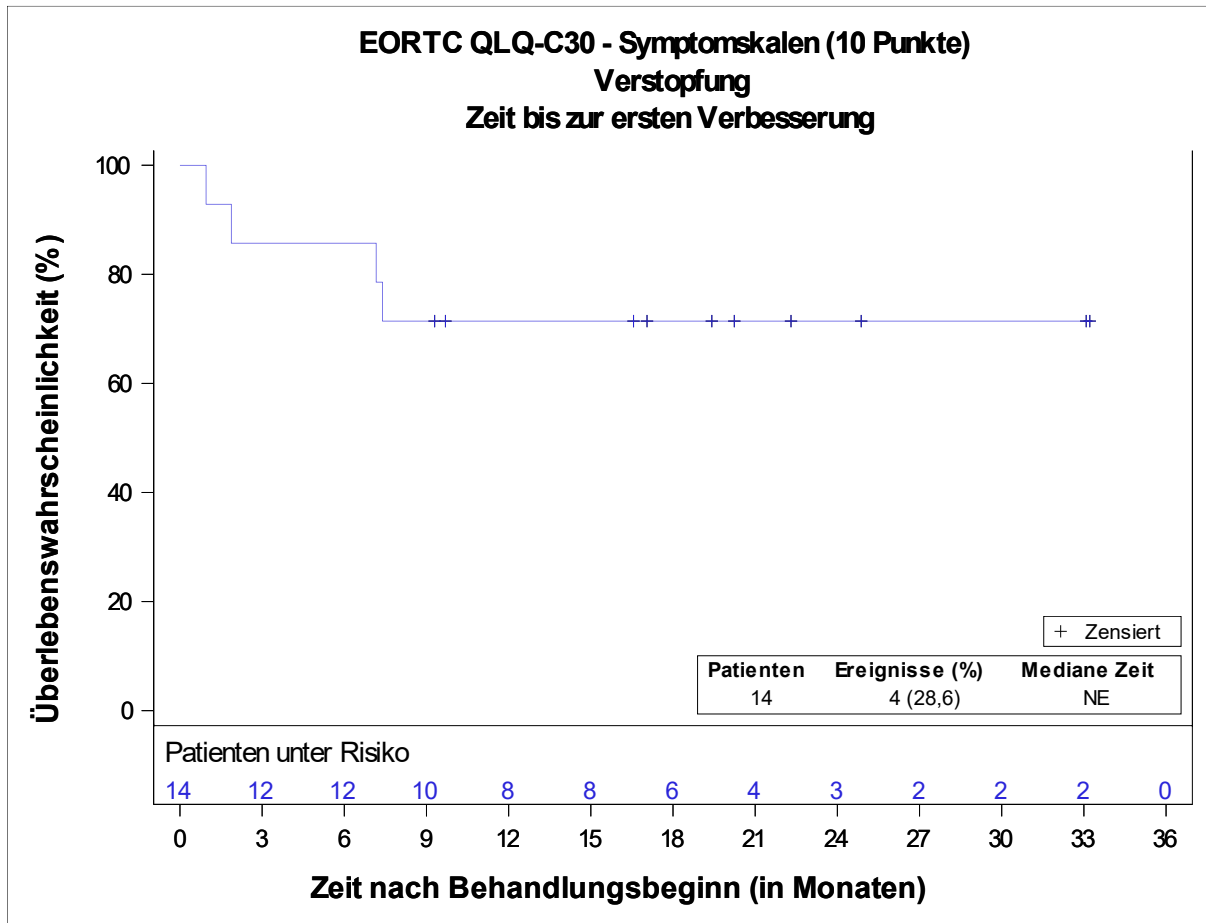


Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

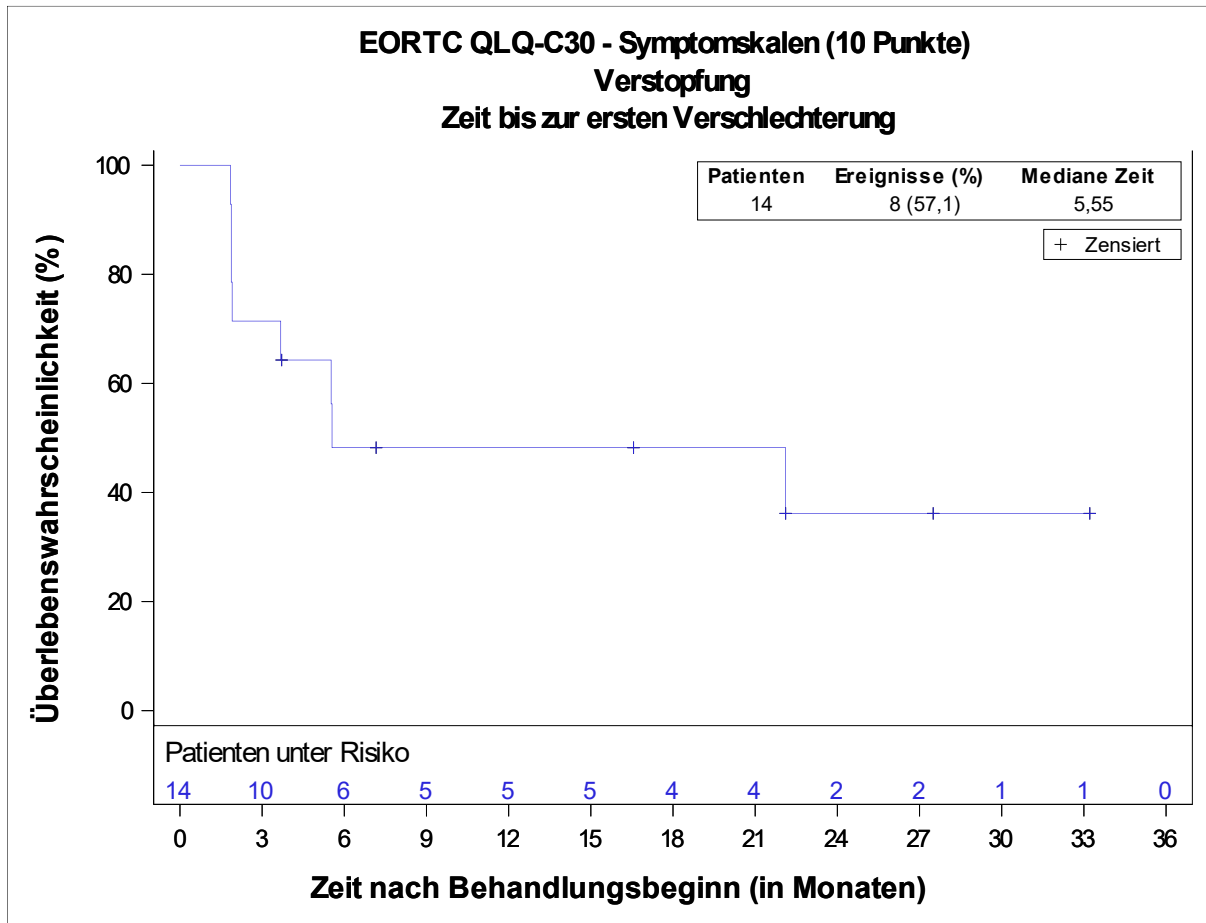


Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

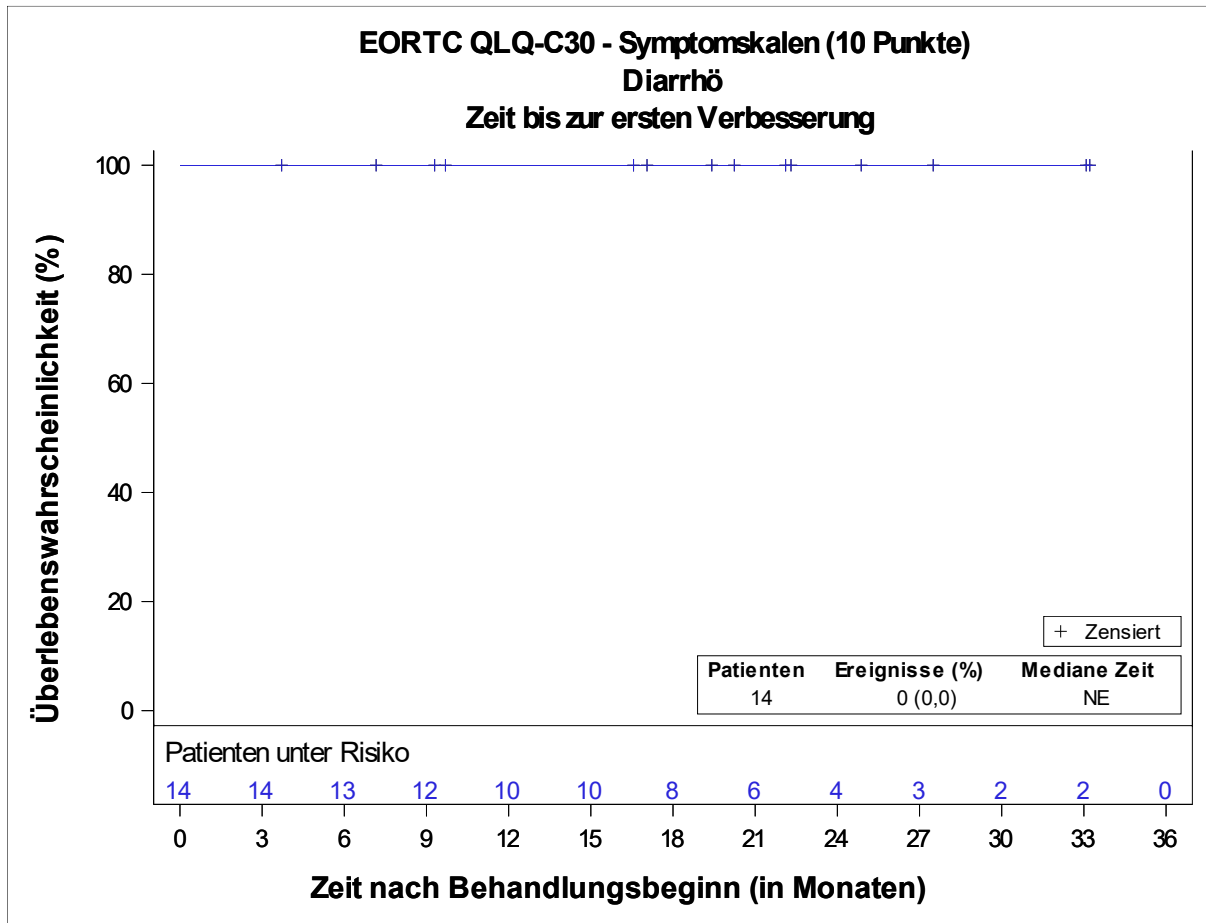


Abbildung 4-65 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

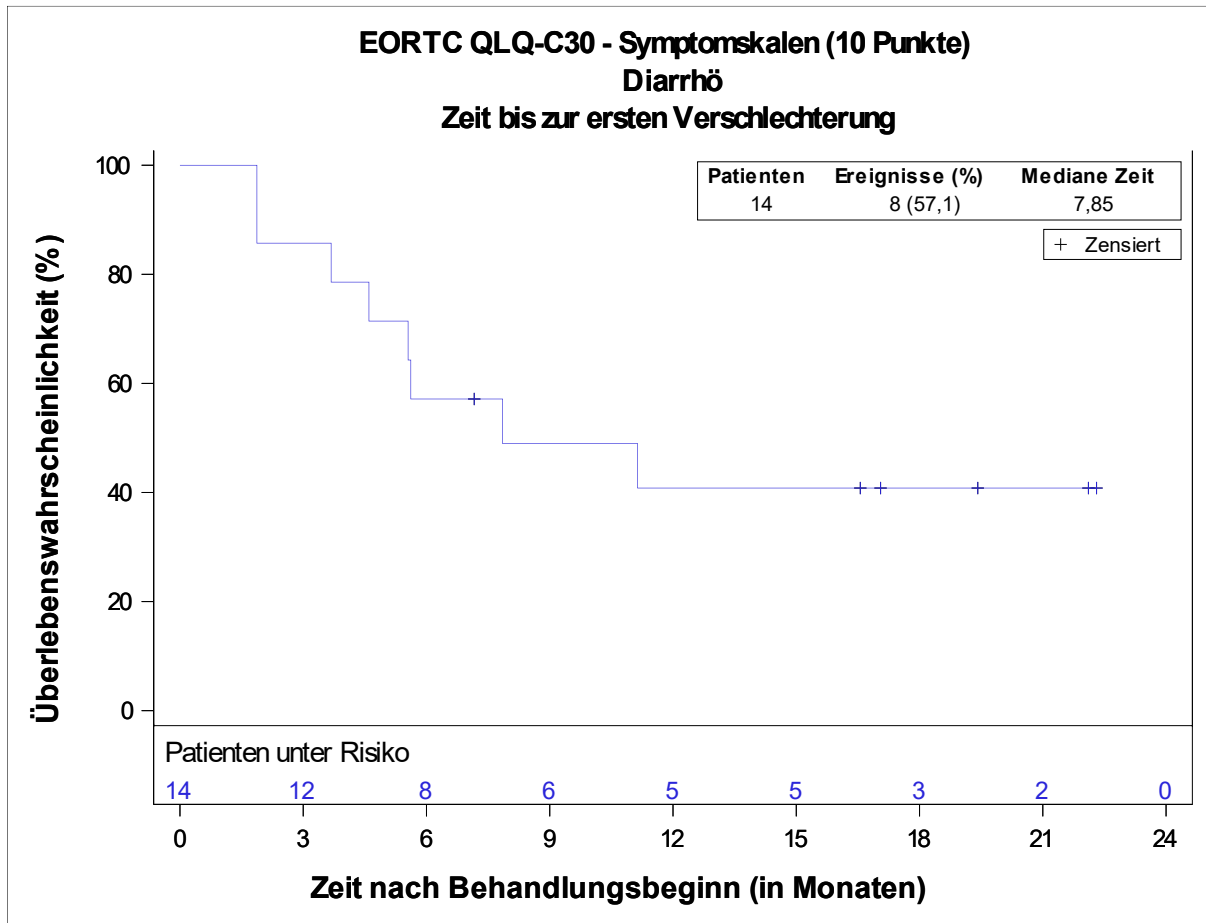


Abbildung 4-66 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Anhang 4-I5: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores der jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-114 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^a = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	4 (44,4)	2 (22,2)	3 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	4 (33,3)	6 (50,0)	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	5 (45,5)	3 (27,3)	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^a: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-115 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (33,3)	6 (50,0)	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Zyklus 11 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-116 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	2 (15,4)	8 (61,5)	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)
Zyklus 11 Tag 1	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-117 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	2 (15,4)	9 (69,2)	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	4 (33,3)	7 (58,3)	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-118 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)
Zyklus 11 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-119 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	1 (7,7)	9 (69,2)	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	1 (8,3)	10 (83,3)	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	11 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-120 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	2 (15,4)	8 (61,5)	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	1 (8,3)	7 (58,3)	4 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	2 (18,2)	5 (45,5)	4 (36,4)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-121 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	0 (0,0)	11 (84,6)	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	6 (66,7)	3 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	9 (75,0)	3 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	8 (72,7)	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	8 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Anhang 4-I6: Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-122 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	24,6 (26,57)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-2,02
[95%-KI] ^c	[-9,93, 5,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-3,68
[95%-KI] ^c	[-13,14, 5,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-1,36
[95%-KI] ^c	[-9,59, 6,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-4,41
[95%-KI] ^c	[-12,98, 4,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	1,11
[95%-KI] ^c	[-8,39, 10,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,07
[95%-KI] ^c	[-15,81, 9,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,95
[95%-KI] ^c	[-13,61, 9,72]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-7,78
[95%-KI] ^c	[-17,90, 2,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,22
[95%-KI] ^c	[-12,85, 10,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,94
[95%-KI] ^c	[-25,11, 3,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	22,54
[95%-KI] ^c	[2,39, 42,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-0,91
[95%-KI] ^c	[-20,95, 19,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-0,91
[95%-KI] ^c	[-20,95, 19,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,46
[95%-KI] ^c	[-26,51, 13,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,48
[95%-KI] ^c	[-13,81, 28,77]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-123 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	20,2 (26,29)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-4,46
[95%-KI] ^c	[-13,28, 4,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-4,18
[95%-KI] ^c	[-14,70, 6,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-2,84
[95%-KI] ^c	[-11,99, 6,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-3,22
[95%-KI] ^c	[-12,78, 6,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-3,08
[95%-KI] ^c	[-13,64, 7,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,83
[95%-KI] ^c	[-15,95, 12,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,25
[95%-KI] ^c	[-12,75, 13,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	-5,72
[95%-KI] ^c	[-16,94, 5,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,59
[95%-KI] ^c	[-11,36, 14,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-0,78
[95%-KI] ^c	[-16,60, 15,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,64
[95%-KI] ^c	[-29,06, 15,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,64
[95%-KI] ^c	[-29,06, 15,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	26,69
[95%-KI] ^c	[4,27, 49,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,64
[95%-KI] ^c	[-29,06, 15,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	21,43
[95%-KI] ^c	[-2,02, 44,88]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-124 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	3,6 (7,10)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	3,02
[95%-KI] ^c	[-2,06, 8,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,29
[95%-KI] ^c	[-5,81, 6,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-2,00
[95%-KI] ^c	[-7,29, 3,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-1,91
[95%-KI] ^c	[-7,44, 3,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-1,59
[95%-KI] ^c	[-7,72, 4,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	13,26
[95%-KI] ^c	[5,08, 21,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,16
[95%-KI] ^c	[-5,31, 9,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	0,75
[95%-KI] ^c	[-5,72, 7,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,11
[95%-KI] ^c	[-5,38, 9,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,75
[95%-KI] ^c	[-8,40, 9,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,99
[95%-KI] ^c	[-7,98, 17,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,34
[95%-KI] ^c	[-16,32, 9,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,34
[95%-KI] ^c	[-16,32, 9,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,34
[95%-KI] ^c	[-16,32, 9,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,99
[95%-KI] ^c	[-7,98, 17,96]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-125 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	11,9 (21,11)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-0,83
[95%-KI] ^c	[-9,27, 7,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-0,25
[95%-KI] ^c	[-10,38, 9,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-6,67
[95%-KI] ^c	[-15,46, 2,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-2,58
[95%-KI] ^c	[-11,75, 6,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	4,62
[95%-KI] ^c	[-5,54, 14,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,28
[95%-KI] ^c	[-12,32, 14,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,31
[95%-KI] ^c	[-7,11, 17,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	2,01
[95%-KI] ^c	[-8,75, 12,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,80
[95%-KI] ^c	[-18,22, 6,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,18
[95%-KI] ^c	[-9,04, 21,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,88
[95%-KI] ^c	[-29,48, 13,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,57
[95%-KI] ^c	[-17,95, 25,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-13,10
[95%-KI] ^c	[-34,62, 8,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,57
[95%-KI] ^c	[-17,95, 25,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,64
[95%-KI] ^c	[-23,48, 20,19]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-126 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	28,6 (28,81)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-5,41
[95%-KI] ^c	[-16,31, 5,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-12,52
[95%-KI] ^c	[-25,58, 0,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-15,61
[95%-KI] ^c	[-26,91, -4,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-4,13
[95%-KI] ^c	[-15,96, 7,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-1,41
[95%-KI] ^c	[-14,47, 11,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,39
[95%-KI] ^c	[-20,96, 14,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-7,68
[95%-KI] ^c	[-23,68, 8,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	-2,12
[95%-KI] ^c	[-15,99, 11,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	8,99
[95%-KI] ^c	[-7,01, 24,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	22,88
[95%-KI] ^c	[3,30, 42,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	31,21
[95%-KI] ^c	[3,54, 58,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-2,12
[95%-KI] ^c	[-29,79, 25,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	14,55
[95%-KI] ^c	[-13,13, 42,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-2,12
[95%-KI] ^c	[-29,79, 25,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,01
[95%-KI] ^c	[-39,92, 19,89]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-127 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	7,1 (14,19)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	10,29
[95%-KI] ^c	[1,31, 19,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,29
[95%-KI] ^c	[-7,51, 14,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	0,17
[95%-KI] ^c	[-9,18, 9,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	0,33
[95%-KI] ^c	[-9,44, 10,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,29
[95%-KI] ^c	[-7,51, 14,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,52
[95%-KI] ^c	[-13,97, 15,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,72
[95%-KI] ^c	[-7,50, 18,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	-0,27
[95%-KI] ^c	[-11,72, 11,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,72
[95%-KI] ^c	[-7,50, 18,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,57
[95%-KI] ^c	[-17,84, 14,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	15,09
[95%-KI] ^c	[-7,86, 38,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,57
[95%-KI] ^c	[-24,52, 21,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,57
[95%-KI] ^c	[-24,52, 21,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,57
[95%-KI] ^c	[-24,52, 21,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,79
[95%-KI] ^c	[-32,27, 16,69]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-128 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	14,3 (21,54)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	6,06
[95%-KI] ^c	[-5,09, 17,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	2,31
[95%-KI] ^c	[-11,01, 15,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	10,29
[95%-KI] ^c	[-1,25, 21,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	7,56
[95%-KI] ^c	[-4,50, 19,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	8,29
[95%-KI] ^c	[-5,03, 21,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,82
[95%-KI] ^c	[-13,05, 22,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,19
[95%-KI] ^c	[-11,27, 21,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	-0,82
[95%-KI] ^c	[-14,95, 13,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,88
[95%-KI] ^c	[-15,43, 17,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	4,28
[95%-KI] ^c	[-15,75, 24,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-34,26, 22,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-34,26, 22,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-34,26, 22,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-34,26, 22,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	31,15
[95%-KI] ^c	[2,41, 59,90]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-129 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	7,69
[95%-KI] ^c	[-1,47, 16,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	14,81
[95%-KI] ^c	[3,80, 25,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	8,33
[95%-KI] ^c	[-1,21, 17,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	9,09
[95%-KI] ^c	[-0,87, 19,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,70
[95%-KI] ^c	[-7,31, 14,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	20,00
[95%-KI] ^c	[5,22, 34,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,56
[95%-KI] ^c	[-7,93, 19,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-11,68, 11,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,56
[95%-KI] ^c	[-7,93, 19,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-16,52, 16,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-23,37, 23,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-23,37, 23,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-23,37, 23,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-23,37, 23,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,67
[95%-KI] ^c	[-6,70, 40,03]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-J: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)**Anhang 4-J1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)**

Tabelle 4-130 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	76,8 (15,74)
Median (min; max)	79,2 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	76,3 (20,08)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-1,3 (13,54)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	7 (53,8)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	79,6 (15,09)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,9 (15,28)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	83,3 (16,28)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	70,8-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	4,9 (14,85)
Median (min; max)	4,2 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	81,1 (23,30)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	0,8 (17,66)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (36,4)
Stabiler Status	4 (36,4)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	81,5 (21,15)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-3,7 (14,50)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	80,0 (13,94)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-1,7 (9,13)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	84,7 (15,29)
Median (min; max)	87,5 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-1,4 (8,19)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Mittelwert (STD)	87,5 (10,91)
Median (min; max)	87,5 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	3,1 (9,90)
Median (min; max)	4,2 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	80,6 (24,53)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	83,3 (6,80)
Median (min; max)	83,3 (75,0; 91,7)
Q1-Q3	79,2-87,5
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (6,80)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 8,3)
Q1-Q3	-4,2-4,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	87,5 (5,89)
Median (min; max)	87,5 (83,3; 91,7)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-4,2 (17,68)
Median (min; max)	-4,2 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	91,7 (11,79)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	91,7 (11,79)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	87,5 (5,89)
Median (min; max)	87,5 (83,3; 91,7)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	4,2 (5,89)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	41,7 (11,79)
Median (min; max)	41,7 (33,3; 50,0)
Q1-Q3	33,3-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-131 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	88,6 (16,42)
Median (min; max)	93,3 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	85,6 (19,97)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-2,1 (9,96)
Median (min; max)	-6,7 (-20,0; 13,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (15,4)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	92,6 (7,78)
Median (min; max)	93,3 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	1,5 (12,37)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	92,2 (12,97)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	93,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	3,3 (10,44)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	11 (91,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	83,6 (29,72)
Median (min; max)	93,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-4,2 (17,71)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	94,8 (6,48)
Median (min; max)	100,0 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-0,7 (8,46)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 13,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	98,7 (2,98)
Median (min; max)	100,0 (93,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	2,7 (7,60)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 13,3)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	92,2 (10,68)
Median (min; max)	96,7 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-3,3 (8,16)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-13,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	97,5 (7,07)
Median (min; max)	100,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	1,7 (5,91)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 13,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-3,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	93,3 (13,33)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	93,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-1,1 (11,48)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 13,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	91,7 (6,38)
Median (min; max)	90,0 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-96,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	6,7 (14,40)
Median (min; max)	3,3 (-6,7; 26,7)
Q1-Q3	-3,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	6,7 (9,43)
Median (min; max)	6,7 (0,0; 13,3)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	96,7 (4,71)
Median (min; max)	96,7 (93,3; 100,0)
Q1-Q3	93,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	3,3 (4,71)
Median (min; max)	3,3 (0,0; 6,7)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	6,7 (9,43)
Median (min; max)	6,7 (0,0; 13,3)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-30,0 (23,57)
Median (min; max)	-30,0 (-46,7; -13,3)
Q1-Q3	-46,7--13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-132 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	79,8 (24,62)
Median (min; max)	91,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	85,3 (19,59)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	6,4 (18,05)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	1 (7,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	92,6 (7,73)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (22,22)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	95,1 (7,50)
Median (min; max)	100,0 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	13,2 (24,22)
Median (min; max)	4,2 (-8,3; 75,0)
Q1-Q3	0,0-20,8
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	87,9 (18,40)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	0,8 (8,70)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	10 (90,9)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	93,5 (8,10)
Median (min; max)	91,7 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,0 (10,21)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	7 (77,8)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	91,7 (10,21)
Median (min; max)	91,7 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-3,3 (7,45)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	91,7 (12,91)
Median (min; max)	100,0 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (11,39)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	92,7 (9,38)
Median (min; max)	95,8 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	87,5-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	9,4 (27,97)
Median (min; max)	4,2 (-16,7; 75,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	-4,2-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	91,7 (10,54)
Median (min; max)	95,8 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (5,27)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 8,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	85,4 (10,49)
Median (min; max)	83,3 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	79,2-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-2,1 (4,17)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 0,0)
Q1-Q3	-4,2-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	95,8 (5,89)
Median (min; max)	95,8 (91,7; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	4,2 (5,89)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	4,2 (5,89)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	91,7 (11,79)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-4,2 (17,68)
Median (min; max)	-4,2 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	4,2 (5,89)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	58,3 (11,79)
Median (min; max)	58,3 (50,0; 66,7)
Q1-Q3	50,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	12,5 (5,89)
Median (min; max)	12,5 (8,3; 16,7)
Q1-Q3	8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-133 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30
Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set –
Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	88,1 (22,10)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	84,6 (23,04)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-2,6 (17,80)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (7,7)
Stabiler Status	10 (76,9)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	98,1 (5,56)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (23,73)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	1 (11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	91,7 (19,46)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	2,8 (17,16)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	84,8 (30,23)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-4,5 (24,82)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	96,3 (11,11)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (88,9)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	93,3 (14,91)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	94,4 (13,61)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	91,7 (13,94)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-8,3 (13,94)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	95,8 (8,33)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	12,5 (25,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	91,7 (11,79)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	66,7 (47,14)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-33,3 (47,14)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (23,57)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-134 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	88,1 (18,98)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	84,6 (15,90)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-2,6 (14,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (7,7)
Stabiler Status	9 (69,2)
Verschlechterung	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	85,2 (15,47)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-1,9 (28,19)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	4 (44,4)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	94,4 (8,21)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	4,2 (21,47)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	86,4 (22,13)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-7,6 (13,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	88,9 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-3,7 (11,11)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	96,7 (7,45)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-3,3 (7,45)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	91,7 (13,94)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (8,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	85,4 (24,30)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (29,55)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	83,3 (18,26)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-8,3 (9,13)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	87,5 (15,96)
Median (min; max)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	66,7 (0,00)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-25,0 (11,79)
Median (min; max)	-25,0 (-33,3; -16,7)
Q1-Q3	-33,3--16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (0,00)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	91,7 (11,79)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-135 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	90,5 (14,19)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	89,7 (18,68)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	88,9 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-5,6 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	94,4 (12,97)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	2,8 (11,96)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	9 (75,0)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	87,9 (18,40)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-3,0 (14,56)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	90,7 (14,70)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-5,6 (14,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	93,3 (14,91)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	88,9 (17,21)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	95,8 (11,79)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (8,91)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	94,4 (13,61)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (16,39)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	91,7 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-33,3 (47,14)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-J2: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

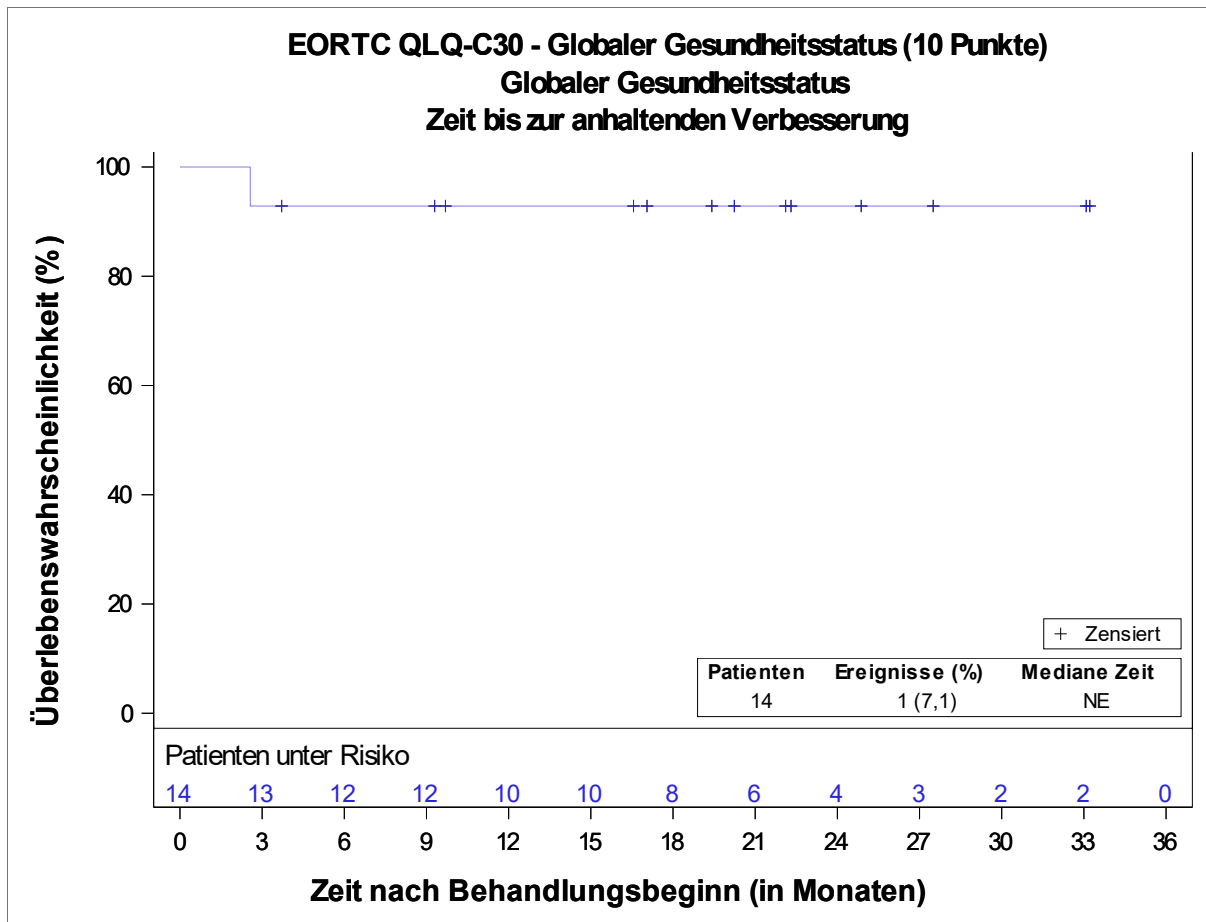


Abbildung 4-67 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

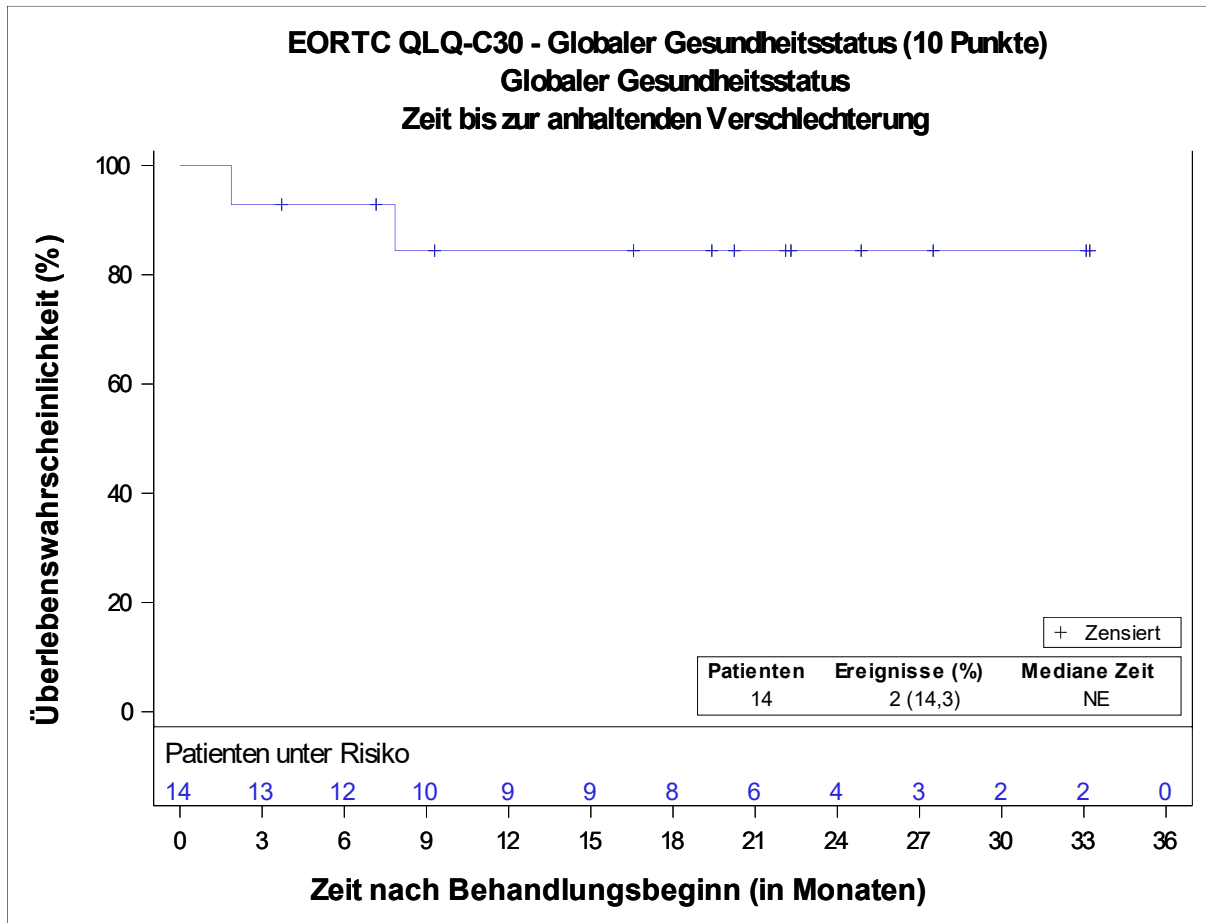


Abbildung 4-68 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

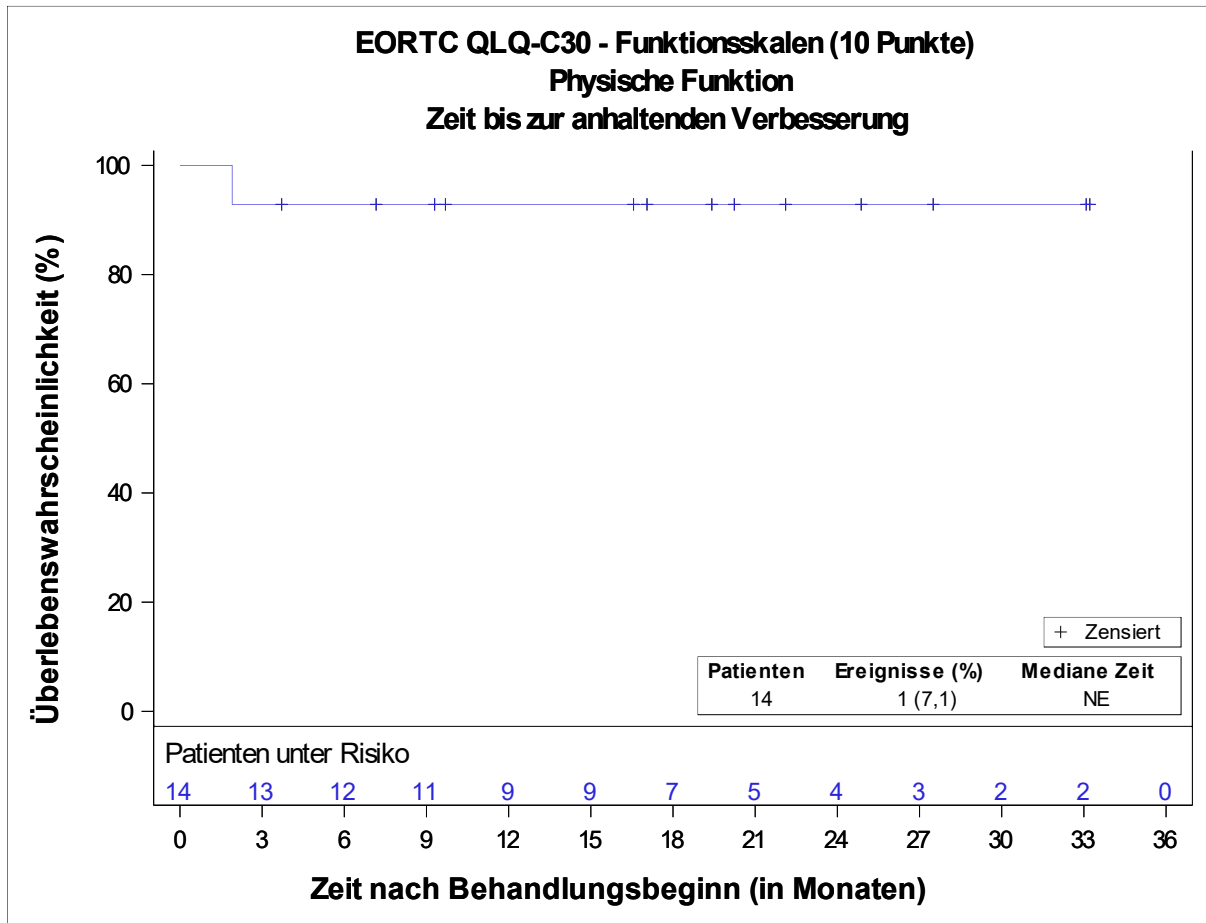


Abbildung 4-69 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

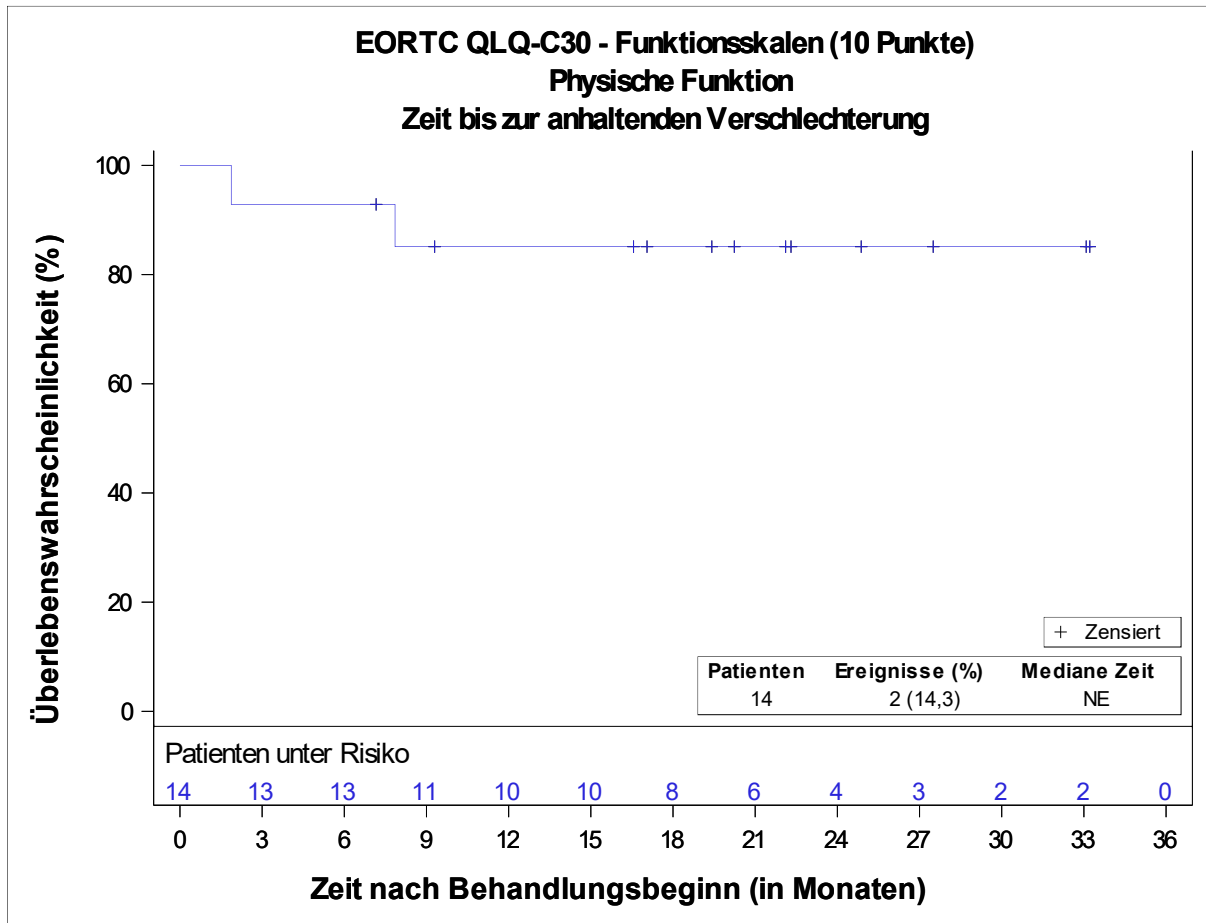


Abbildung 4-70 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

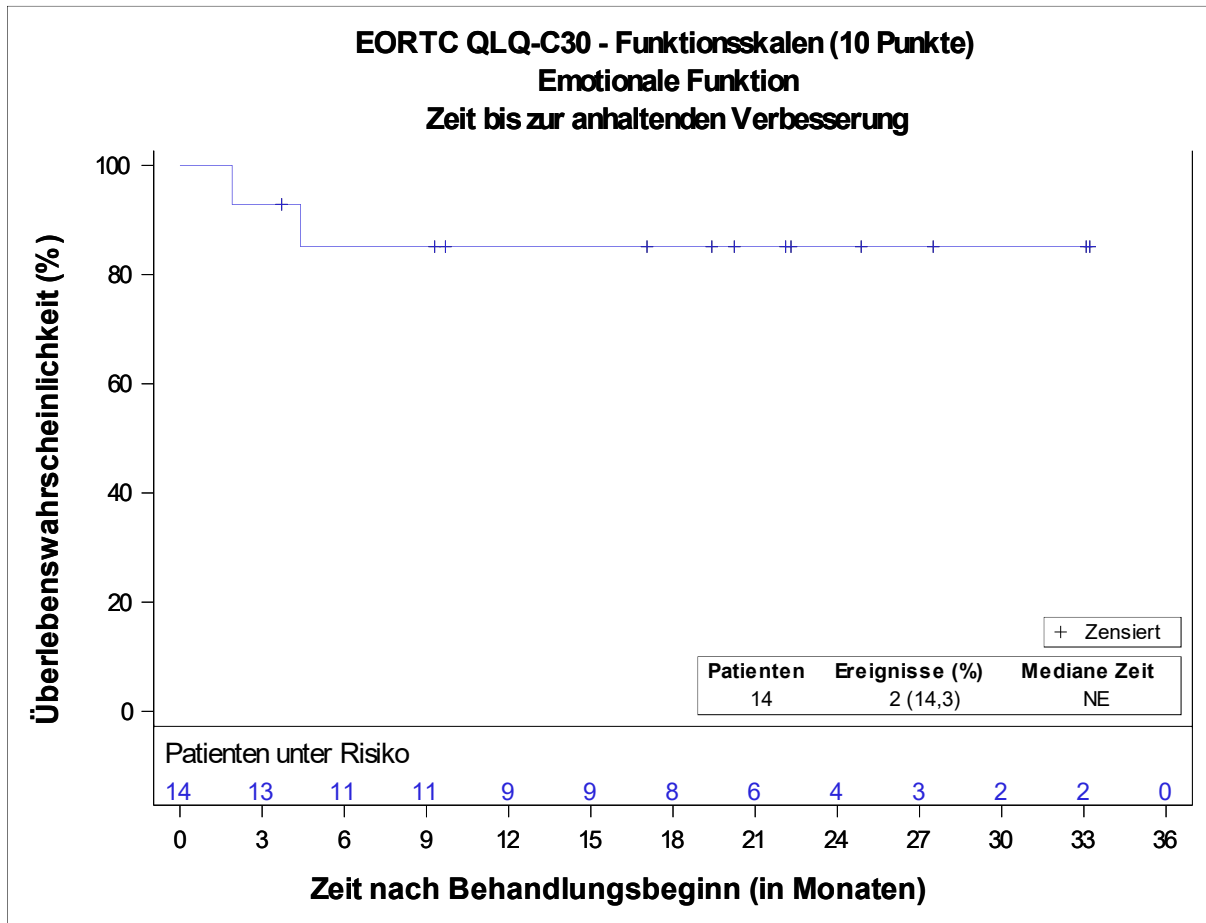


Abbildung 4-71 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

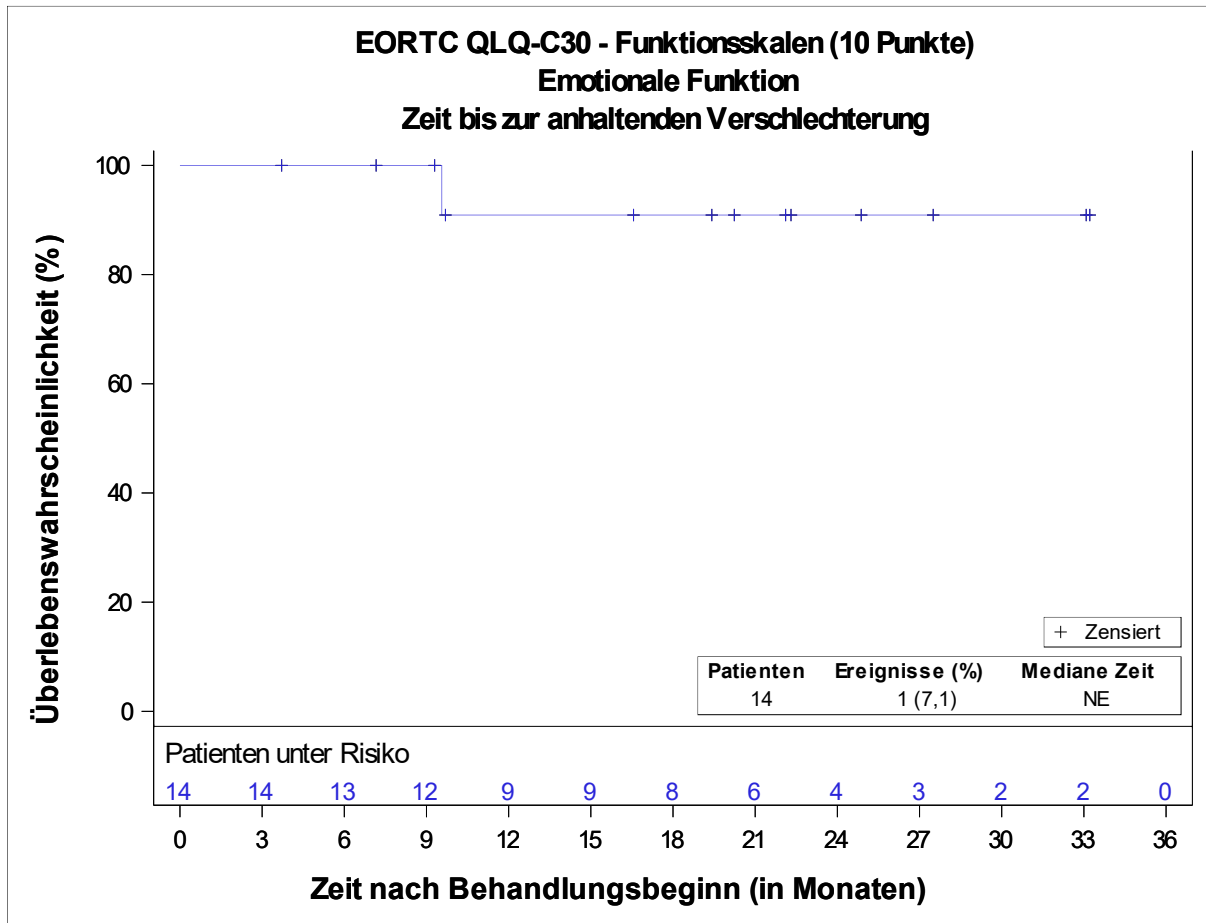


Abbildung 4-72 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

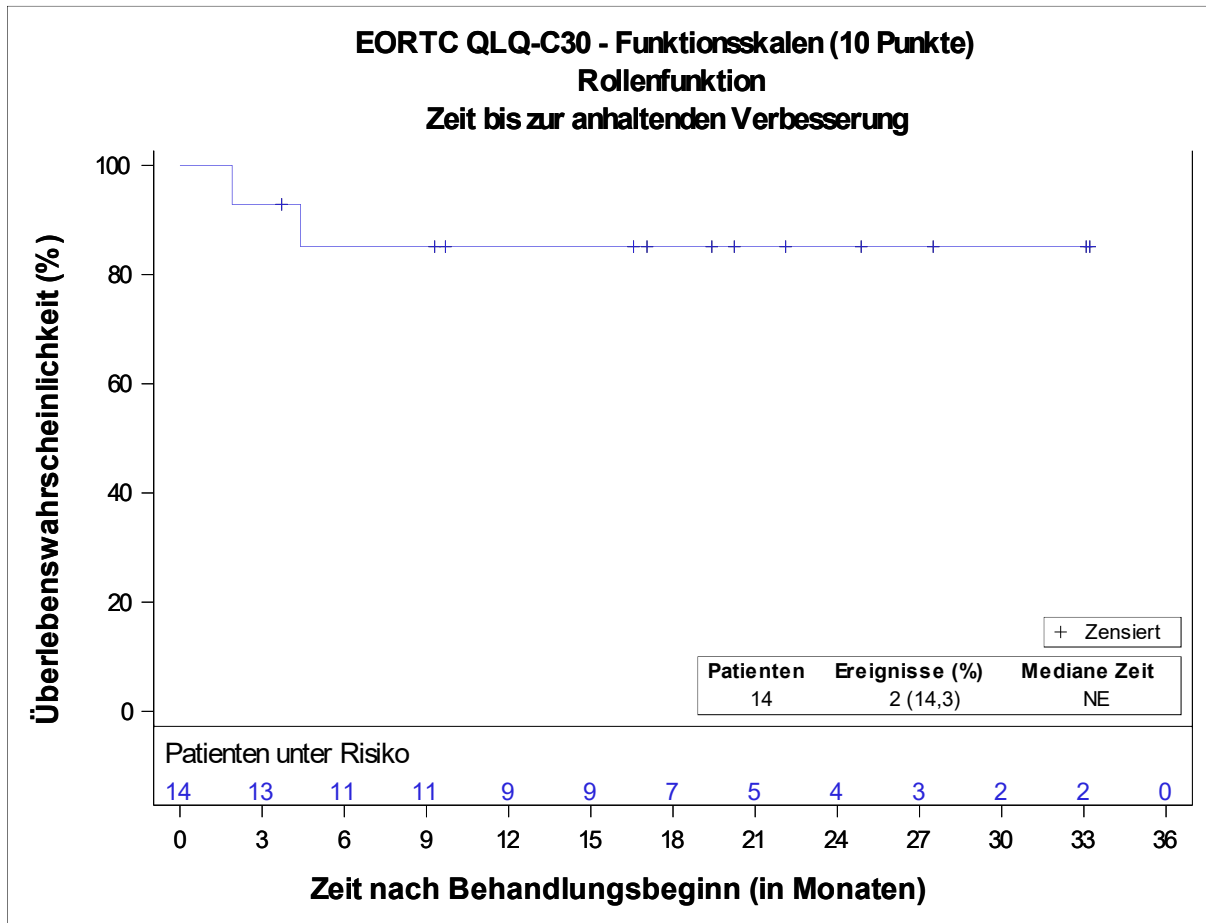


Abbildung 4-73 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

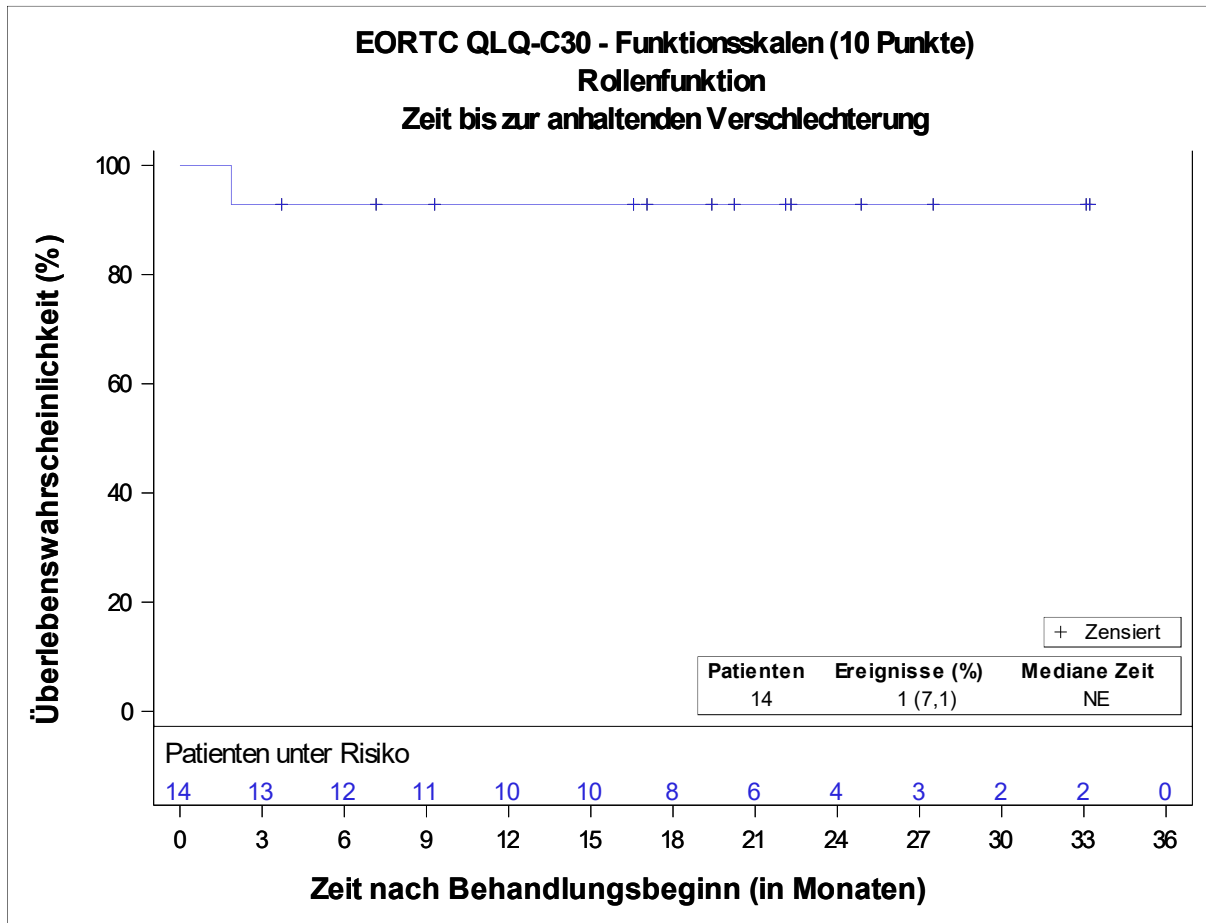


Abbildung 4-74 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

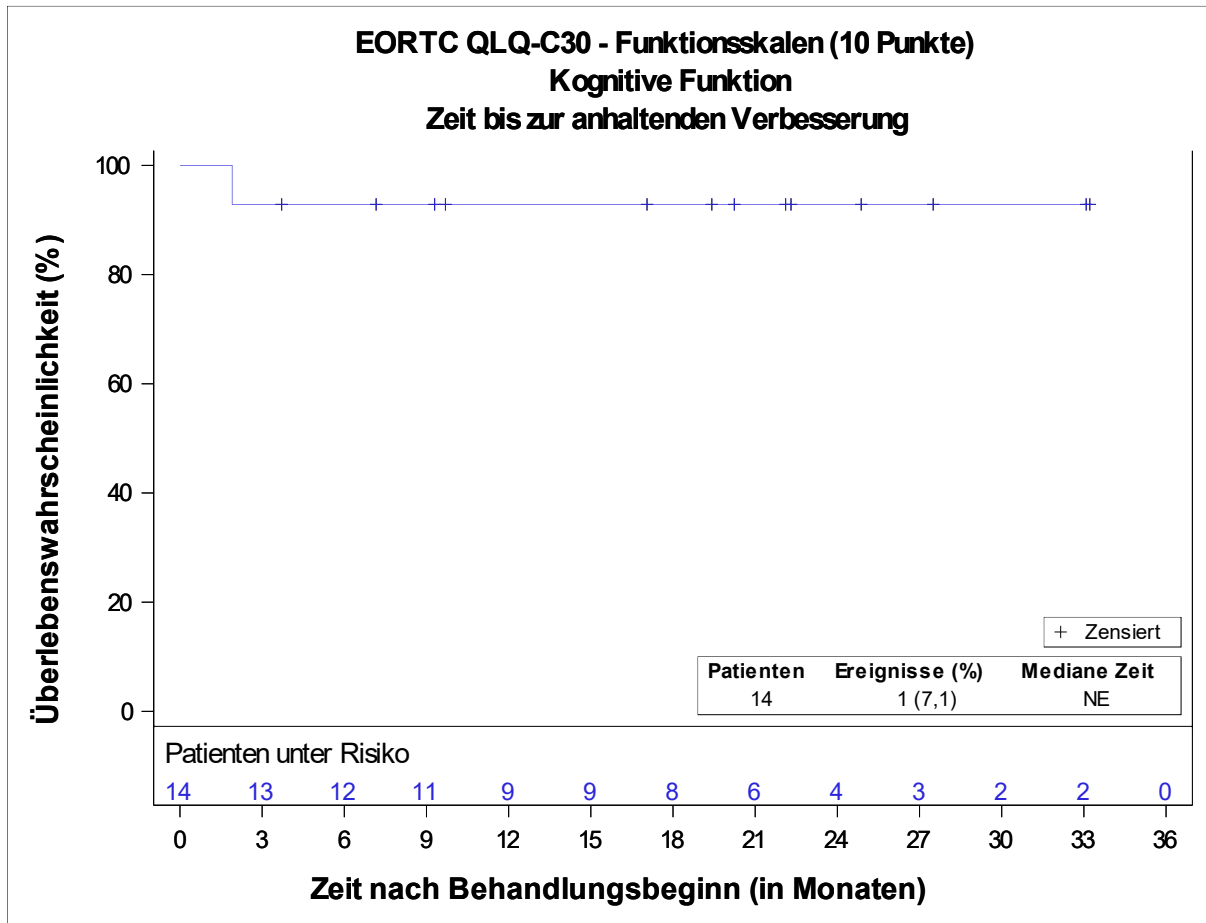


Abbildung 4-75 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

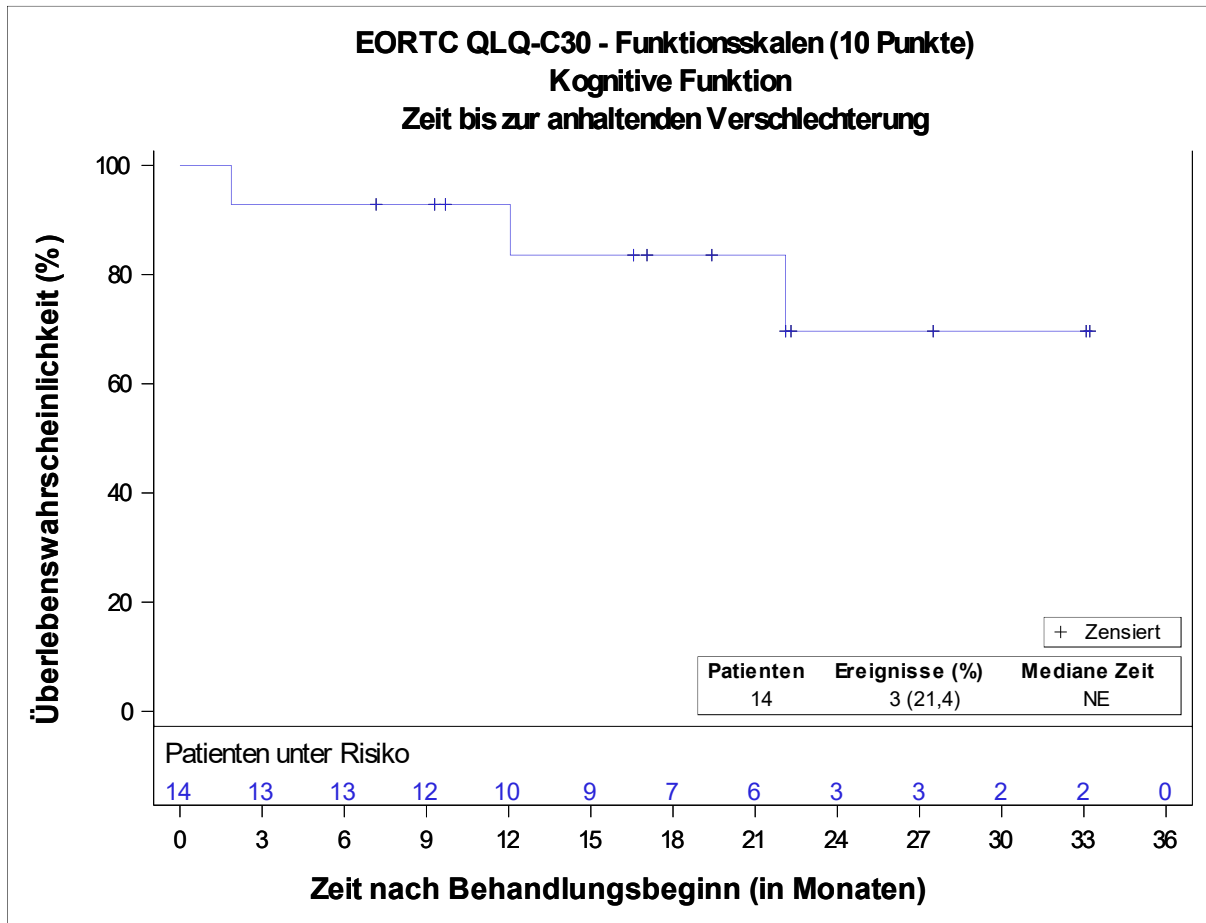


Abbildung 4-76 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

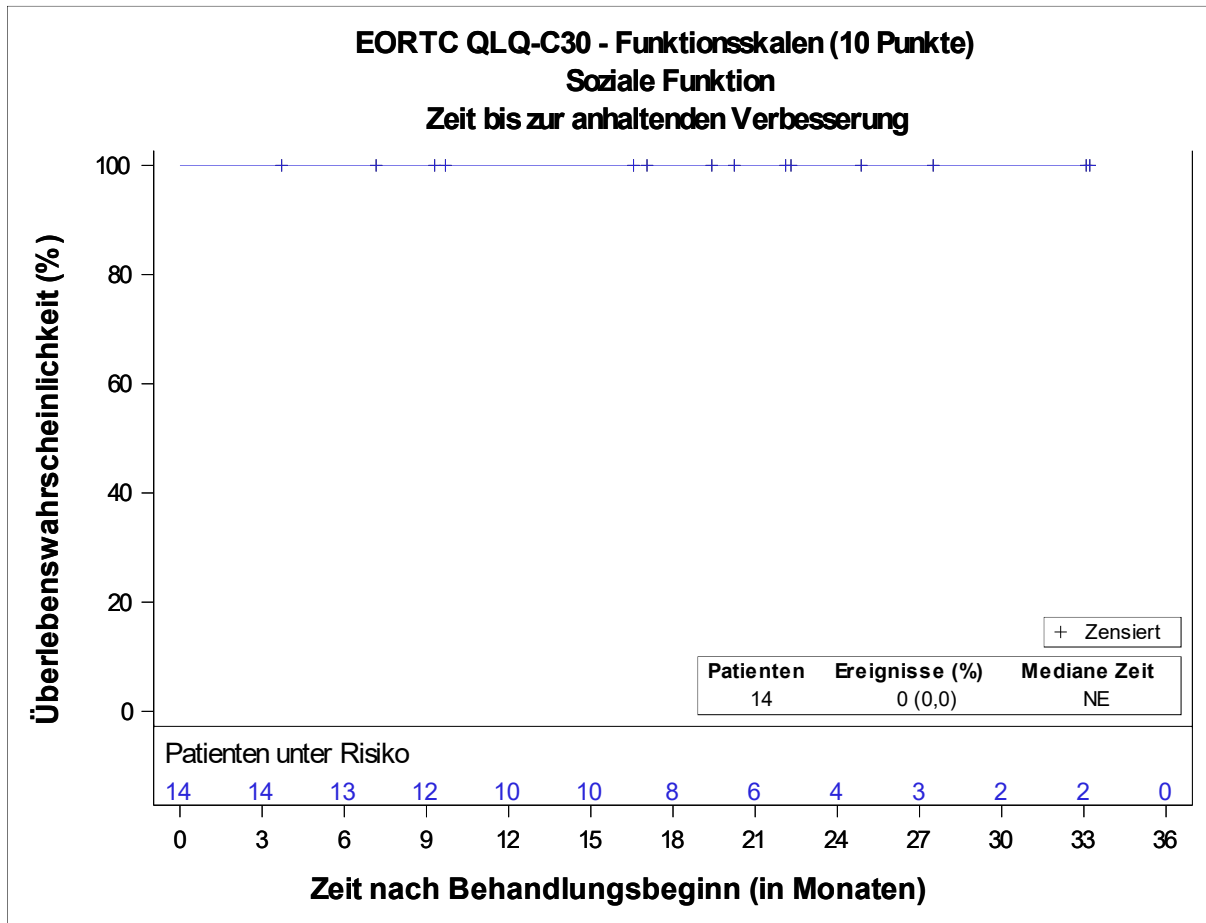


Abbildung 4-77 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

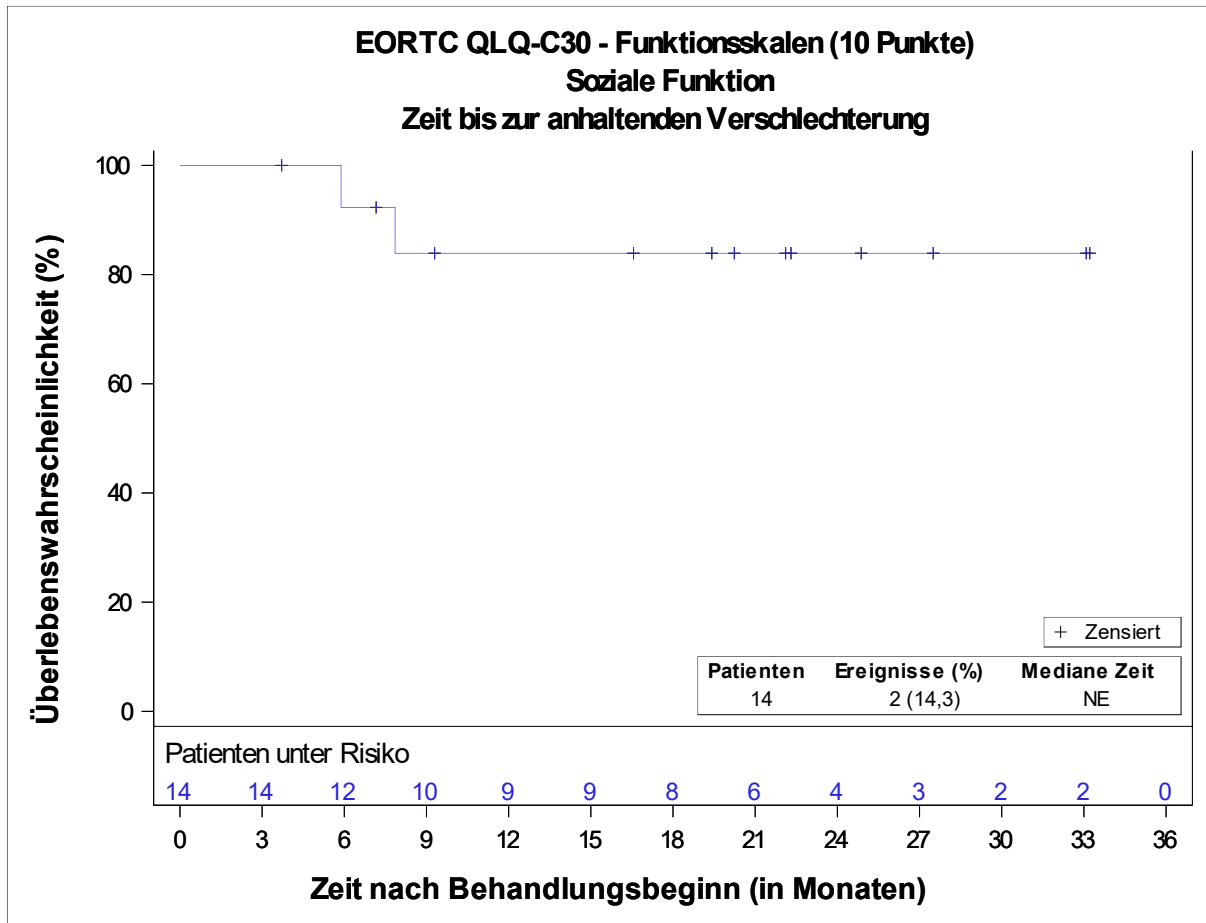


Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Anhang 4-J3: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (71,4)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (28,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,39 [1,87; 24,71]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	30,46 [3,71; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>		

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,35 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (71,4)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (28,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,75 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	30,46 [3,71; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley-Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-J4: Kaplan-Meier-Kurven – Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

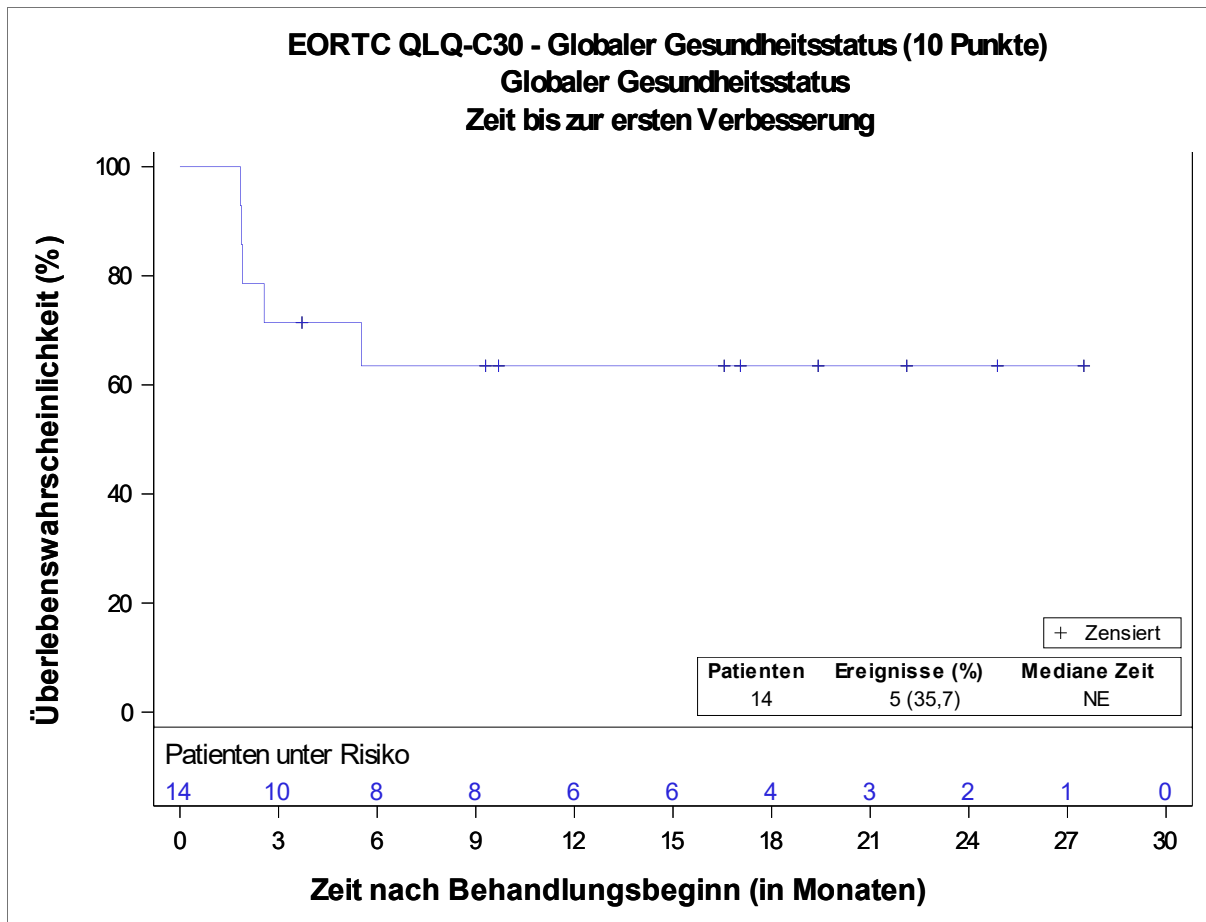


Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

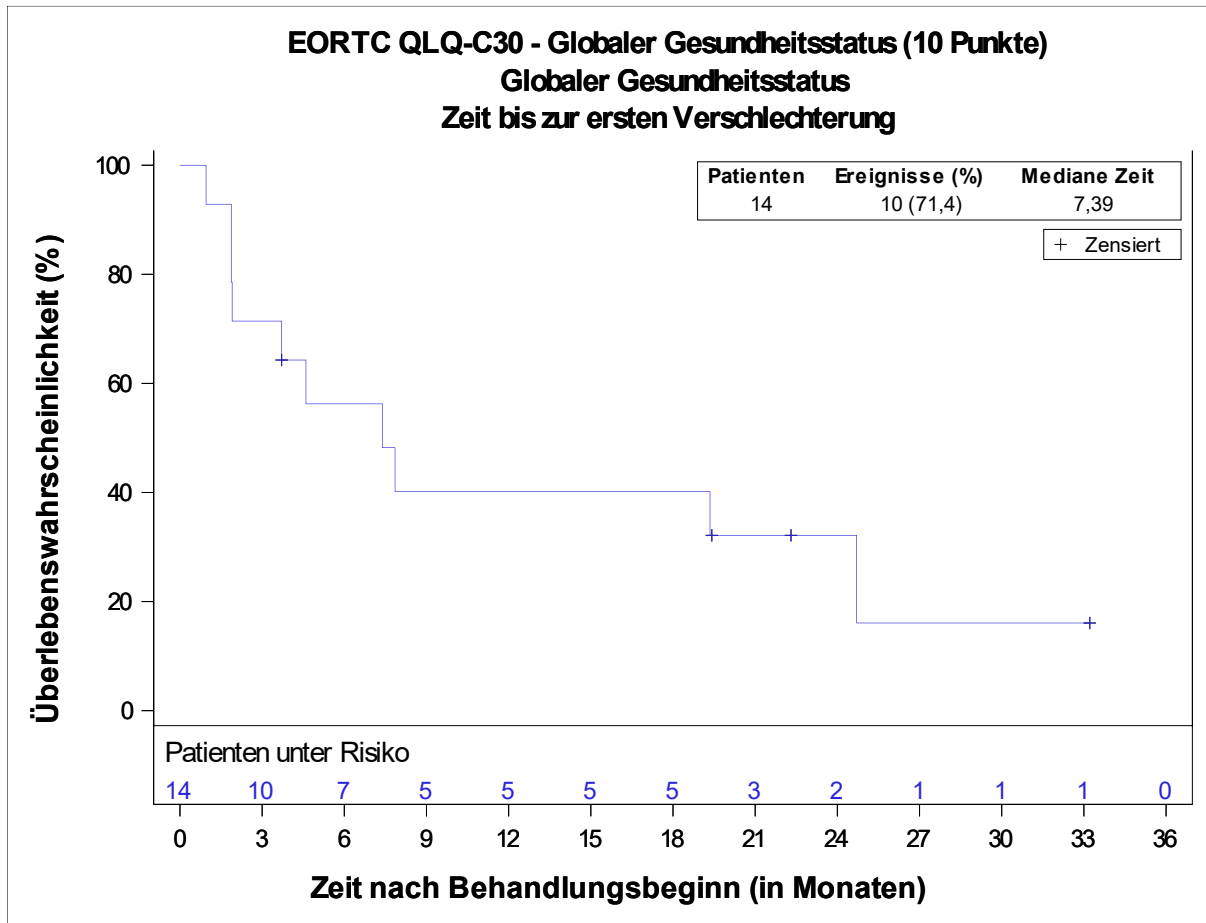


Abbildung 4-80 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

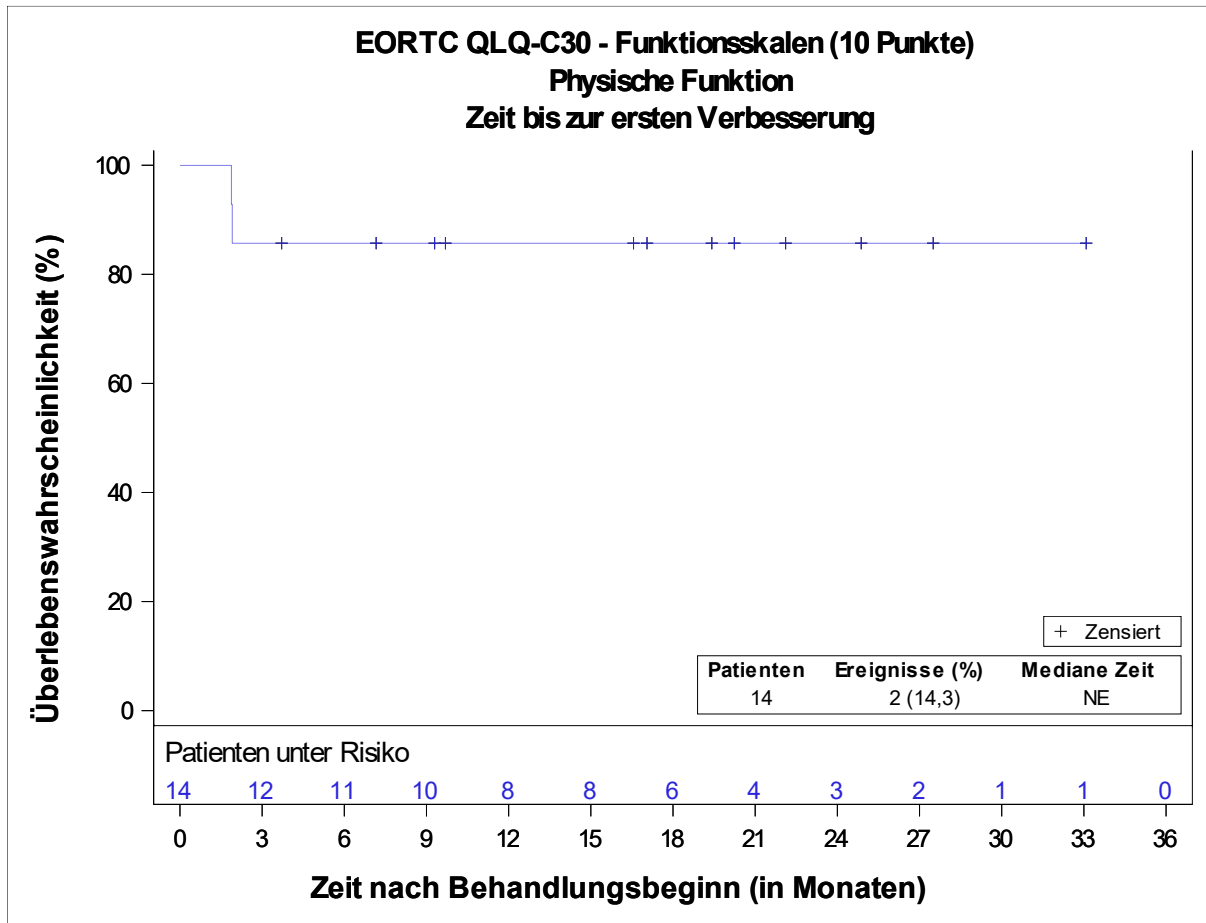


Abbildung 4-81 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

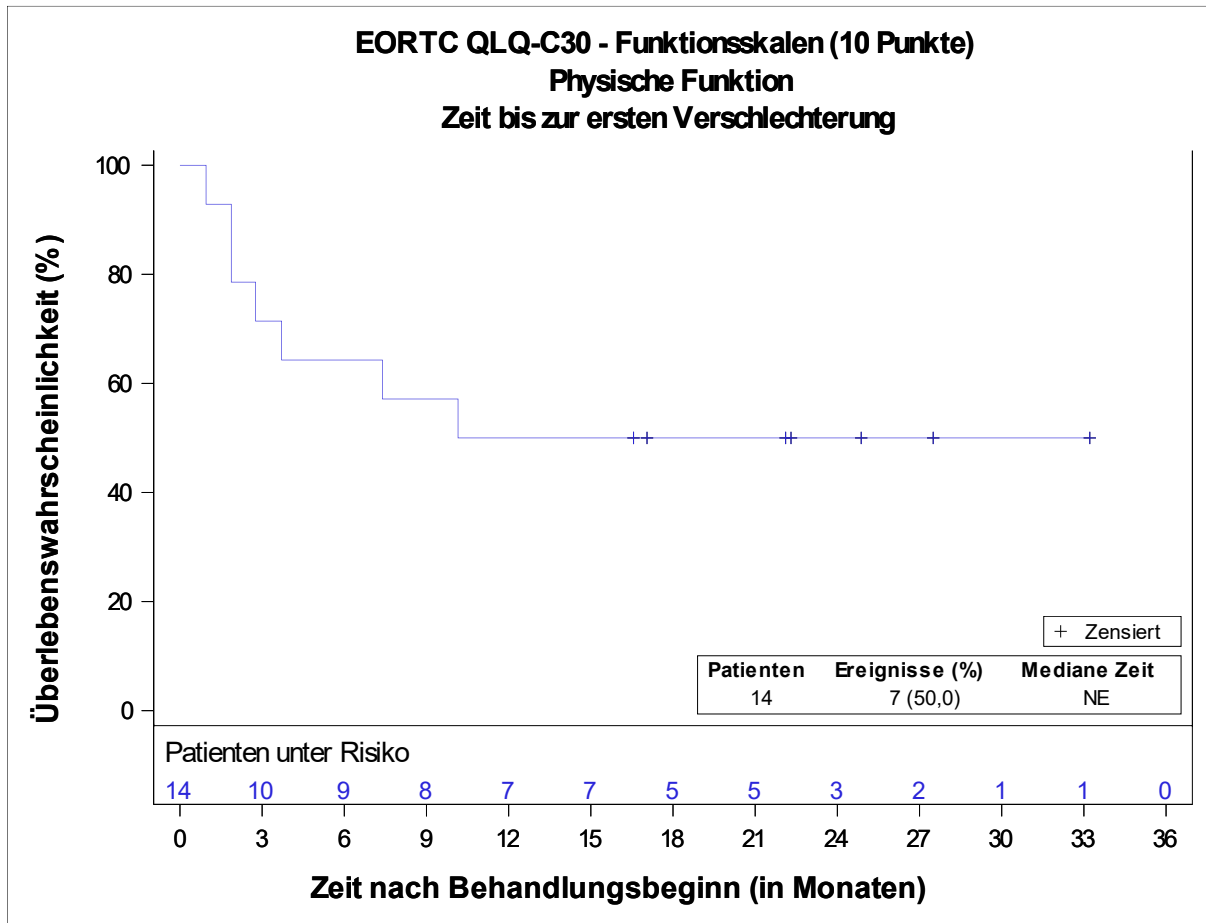


Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

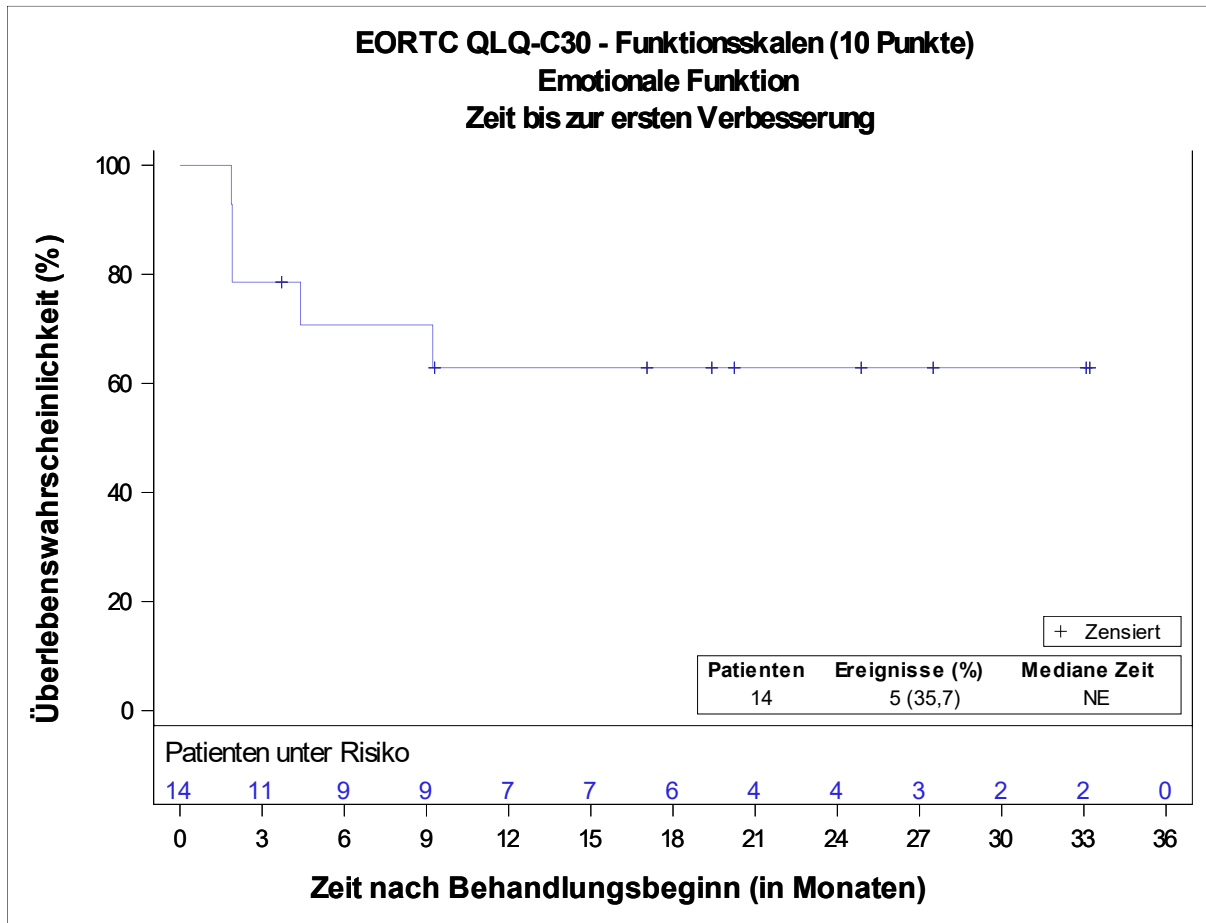


Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

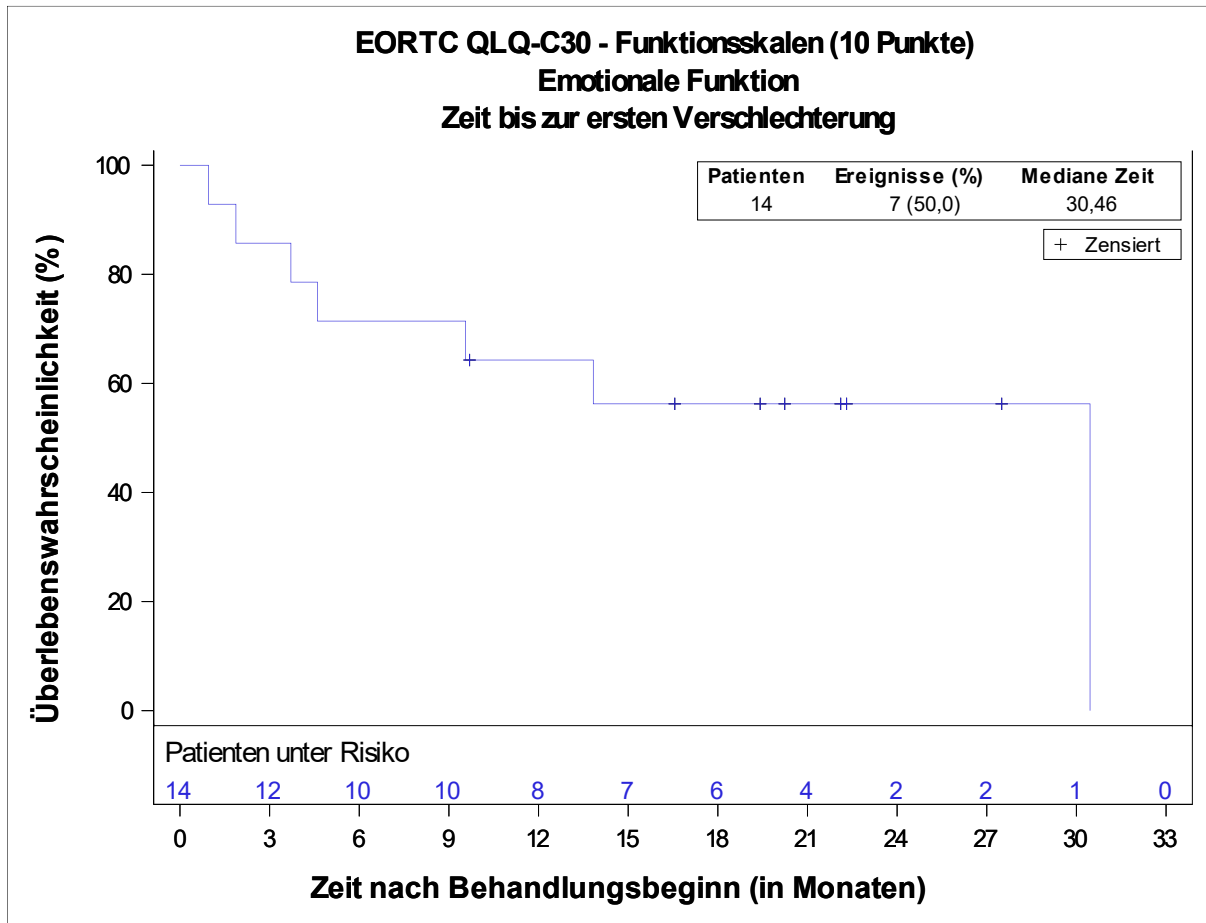


Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

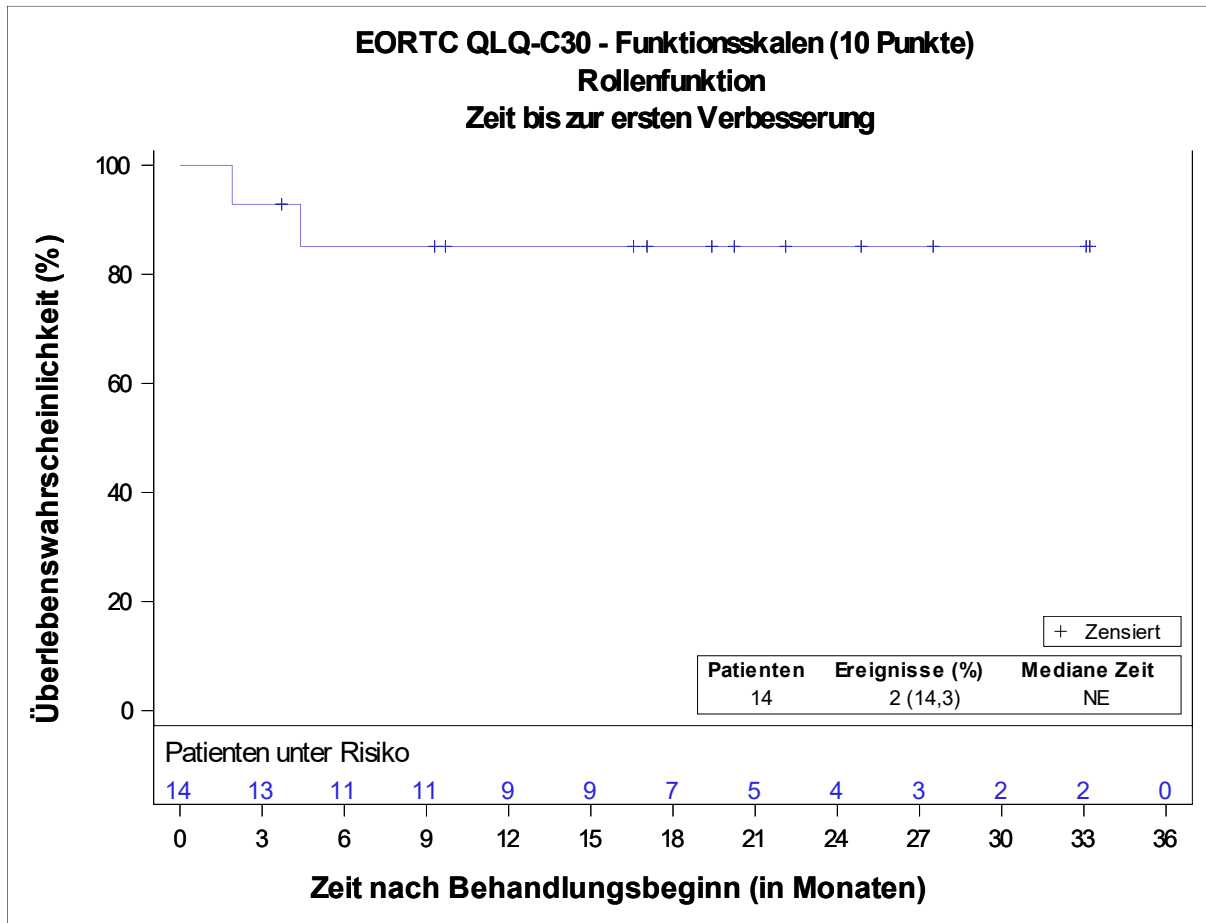


Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

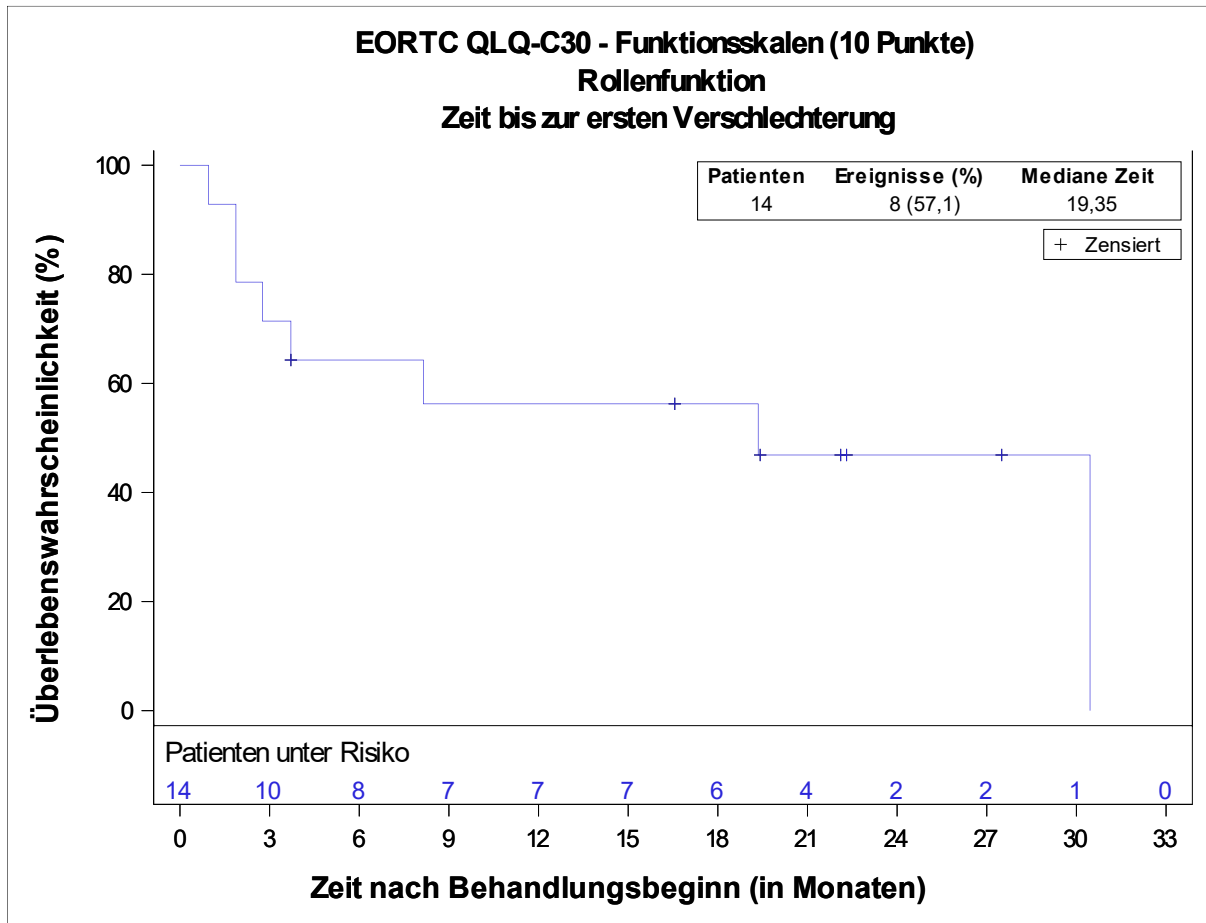


Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

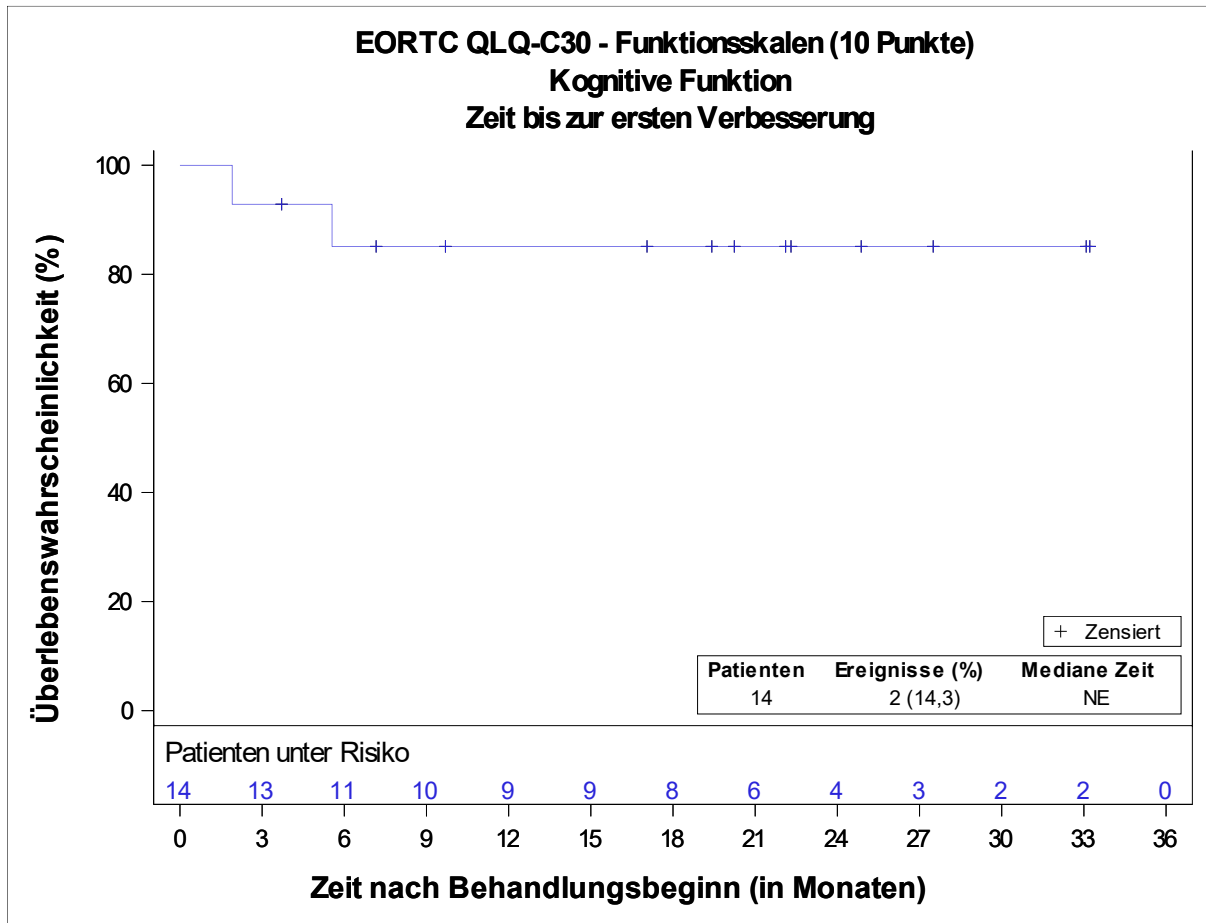


Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

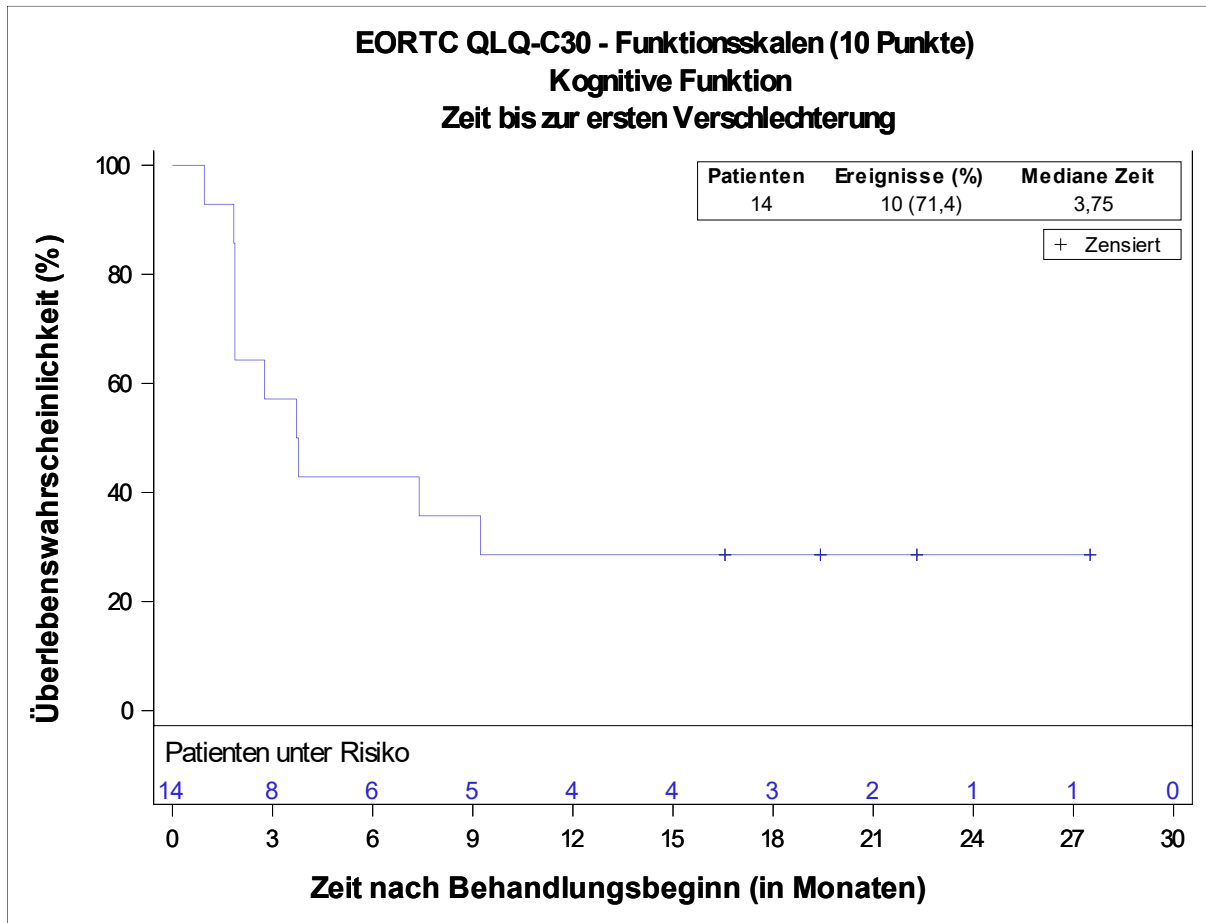


Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

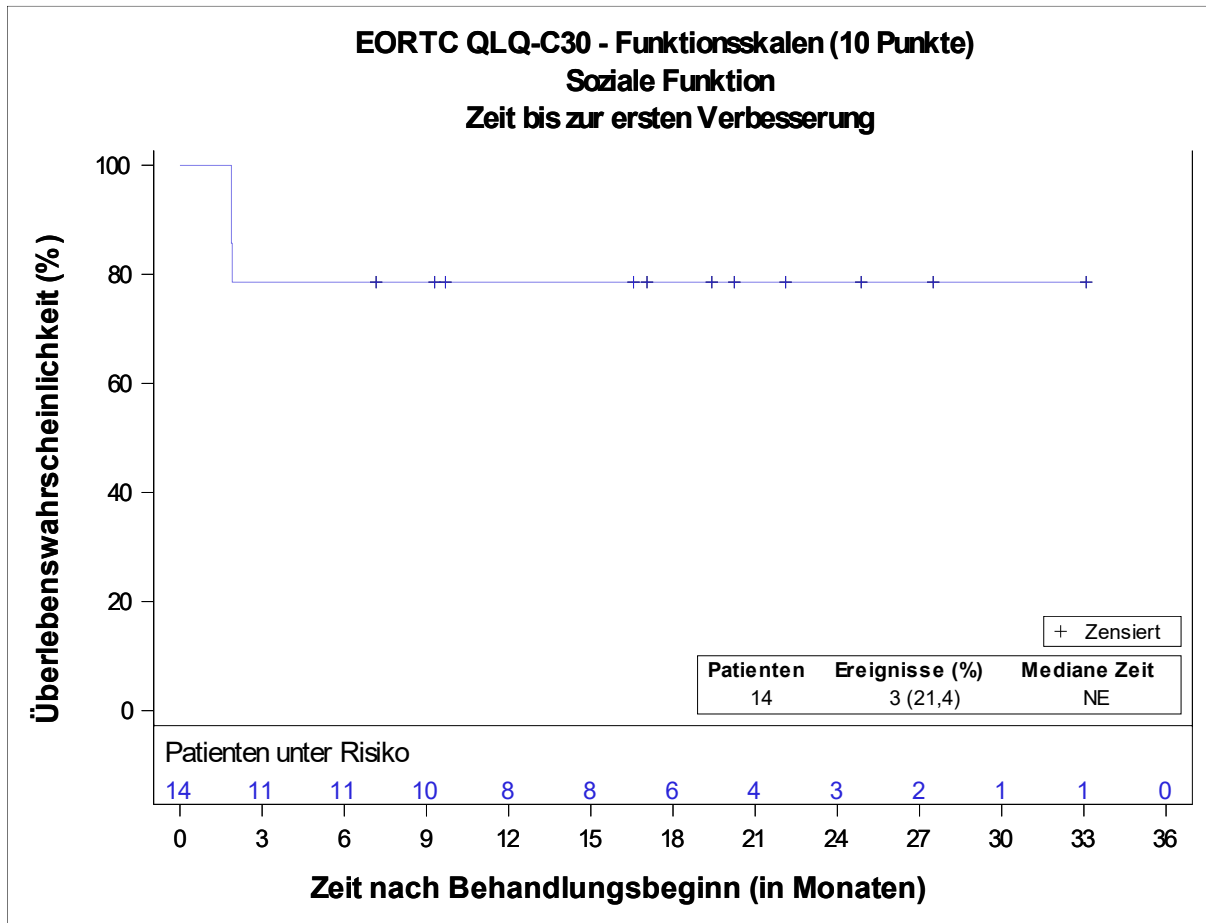


Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

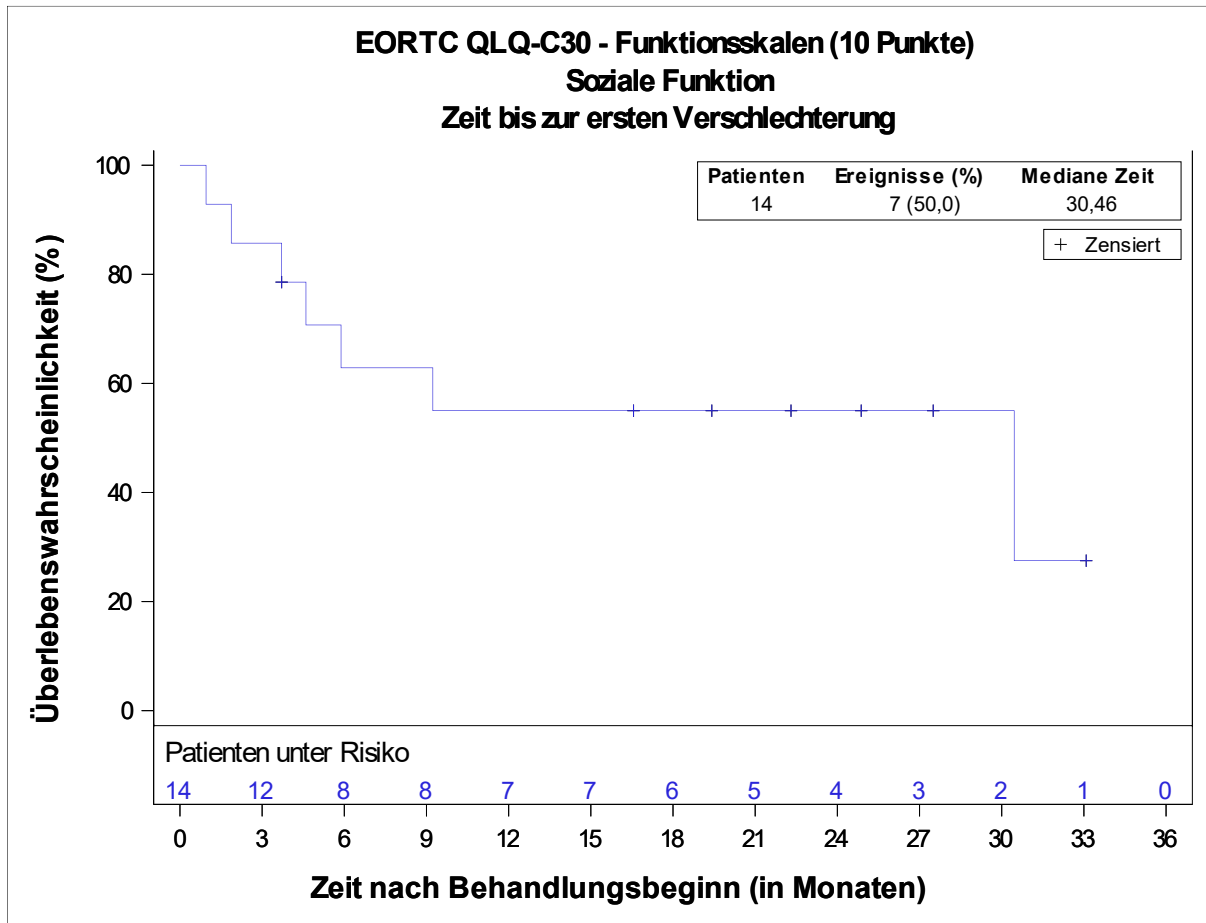


Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Anhang 4-J5: Prozentuales Verhältnis der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung basierend auf der MID von 10 Punkten in den Scores des globalen Gesundheitsstatus und der jeweiligen Funktionsskalen. des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-142 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Globaler Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ¹ = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	3 (23,1)	7 (53,8)	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	5 (41,7)	5 (41,7)	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N¹: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b: Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-143 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	2 (15,4)	9 (69,2)	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	1 (8,3)	11 (91,7)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-144 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (23,1)	9 (69,2)	1 (7,7)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (33,3)	8 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (9,1)	10 (90,9)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-145 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	1 (7,7)	10 (76,9)	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	2 (16,7)	8 (66,7)	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (11,1)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	8 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-146 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	1 (7,7)	9 (69,2)	3 (23,1)
Zyklus 5 Tag 1	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)
Zyklus 7 Tag 1	2 (16,7)	8 (66,7)	2 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	8 (72,7)	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Tabelle 4-147 (Anhang): Anteil der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status oder Verschlechterung für den Score Soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib TC1L (N ^c = 14) (N = 16)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)
Zyklus 5 Tag 1	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Zyklus 9 Tag 1	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 22 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N^c: Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.

Anhang 4-J6: Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-148 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	76,8 (15,74)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-1,76
[95%-KI] ^c	[-9,48, 5,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,60
[95%-KI] ^c	[-8,64, 9,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	4,51
[95%-KI] ^c	[-3,50, 12,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	0,65
[95%-KI] ^c	[-7,70, 9,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-3,15
[95%-KI] ^c	[-12,43, 6,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,59
[95%-KI] ^c	[-13,97, 10,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,71

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
[95%-KI] ^c	[-12,07, 10,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	3,57
[95%-KI] ^c	[-6,25, 13,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,88
[95%-KI] ^c	[-16,24, 6,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,30
[95%-KI] ^c	[-13,55, 14,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-2,74
[95%-KI] ^c	[-22,47, 16,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,63
[95%-KI] ^c	[-10,94, 28,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,63
[95%-KI] ^c	[-10,94, 28,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,47
[95%-KI] ^c	[-15,11, 24,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-12,51
[95%-KI] ^c	[-33,42, 8,40]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-149 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	88,6 (16,42)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-2,51
[95%-KI] ^c	[-8,82, 3,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	1,49
[95%-KI] ^c	[-6,06, 9,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	3,04
[95%-KI] ^c	[-3,51, 9,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-4,68
[95%-KI] ^c	[-11,53, 2,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-0,12
[95%-KI] ^c	[-7,72, 7,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	3,35
[95%-KI] ^c	[-6,82, 13,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,71
[95%-KI] ^c	[-12,00, 6,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	2,32

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
[95%-KI] ^c	[-5,73, 10,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,64
[95%-KI] ^c	[-9,91, 8,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	5,84
[95%-KI] ^c	[-5,54, 17,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	1,23
[95%-KI] ^c	[-14,87, 17,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,98
[95%-KI] ^c	[-9,04, 23,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,65
[95%-KI] ^c	[-12,37, 19,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,98
[95%-KI] ^c	[-9,04, 23,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-33,80
[95%-KI] ^c	[-50,66, -16,95]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-150 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	79,8 (24,62)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	1,35
[95%-KI] ^c	[-4,87, 7,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	6,60
[95%-KI] ^c	[-0,78, 13,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	10,21
[95%-KI] ^c	[3,80, 16,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	1,26
[95%-KI] ^c	[-5,42, 7,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	4,80
[95%-KI] ^c	[-2,64, 12,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	2,46
[95%-KI] ^c	[-7,51, 12,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,64
[95%-KI] ^c	[-6,46, 11,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	7,33
[95%-KI] ^c	[-0,51, 15,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	3,55
[95%-KI] ^c	[-5,52, 12,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,33
[95%-KI] ^c	[-12,41, 9,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,72
[95%-KI] ^c	[-7,96, 23,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	10,52
[95%-KI] ^c	[-5,19, 26,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,18
[95%-KI] ^c	[-13,53, 17,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	10,52
[95%-KI] ^c	[-5,19, 26,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,74
[95%-KI] ^c	[-31,25, 1,77]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-151 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	88,1 (22,10)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-5,37
[95%-KI] ^c	[-14,39, 3,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	6,32
[95%-KI] ^c	[-4,44, 17,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	0,80
[95%-KI] ^c	[-8,55, 10,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-6,28
[95%-KI] ^c	[-16,03, 3,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-0,34
[95%-KI] ^c	[-11,18, 10,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,31
[95%-KI] ^c	[-17,79, 11,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,19
[95%-KI] ^c	[-15,43, 11,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
LS Mean ^c	3,36
[95%-KI] ^c	[-8,13, 14,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,97
[95%-KI] ^c	[-18,21, 8,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,85
[95%-KI] ^c	[-8,39, 24,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-4,97
[95%-KI] ^c	[-27,81, 17,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,36
[95%-KI] ^c	[-19,48, 26,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-29,97
[95%-KI] ^c	[-52,81, -7,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,36
[95%-KI] ^c	[-19,48, 26,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-25,01
[95%-KI] ^c	[-48,87, -1,14]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-152 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	88,1 (18,98)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-4,81
[95%-KI] ^c	[-13,20, 3,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-4,18
[95%-KI] ^c	[-14,25, 5,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	3,72
[95%-KI] ^c	[-4,96, 12,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-5,89
[95%-KI] ^c	[-14,98, 3,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-2,80
[95%-KI] ^c	[-12,83, 7,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,89
[95%-KI] ^c	[-11,69, 15,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,95
[95%-KI] ^c	[-14,30, 10,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-3,28

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
[95%-KI] ^c	[-13,98, 7,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-7,97
[95%-KI] ^c	[-20,25, 4,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,80
[95%-KI] ^c	[-18,85, 11,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-24,63
[95%-KI] ^c	[-45,91, -3,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,97
[95%-KI] ^c	[-29,24, 13,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,37
[95%-KI] ^c	[-20,91, 21,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,97
[95%-KI] ^c	[-29,24, 13,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,97
[95%-KI] ^c	[-29,24, 13,31]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-153 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	90,5 (14,19)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-0,75
[95%-KI] ^c	[-8,72, 7,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-5,01
[95%-KI] ^c	[-14,56, 4,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	2,56
[95%-KI] ^c	[-5,71, 10,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-3,46
[95%-KI] ^c	[-12,10, 5,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-4,50
[95%-KI] ^c	[-14,10, 5,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,24
[95%-KI] ^c	[-12,56, 13,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,01
[95%-KI] ^c	[-16,70, 6,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	0,93

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 14) (N = 16)
[95%-KI] ^c	[-9,23, 11,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,47
[95%-KI] ^c	[-13,22, 10,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,79
[95%-KI] ^c	[-11,58, 17,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,08
[95%-KI] ^c	[-18,26, 22,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,11
[95%-KI] ^c	[-12,12, 28,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-8,56
[95%-KI] ^c	[-28,78, 11,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,11
[95%-KI] ^c	[-12,12, 28,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-40,45
[95%-KI] ^c	[-61,94, -18,97]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standardabweichung</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-154 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für jegliche UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 18)
Jegliche UE	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	22,29
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; UE: Unerwünschtes Ereignis. Die Schätzung basiert auf deskriptiver Statistik. Die Beobachtungsdauer ist die Zeit von der ersten Behandlung bis zum Minimum von (Datum der letzten Dosis + 30 Tage, Todesdatum, Lost-to-follow-up-Datum, Cut-off Datum) + 1. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse für UE bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Safety Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 18)
UE bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (94,4)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (72,2)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (66,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (66,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (66,7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11 (61,1)
SOC Gefäßerkrankungen	11 (61,1)
PT Hypertonie	10 (55,6)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (61,1)
SOC Untersuchungen	11 (61,1)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Bevorzugte Bezeichnung; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte UE (TEAEs) sind definiert als UE, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten UE wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinaseinhibitoren.</p>	

Anhang 4-L: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 – LIBRETTO-001

Anhang 4-L1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Teilpopulation A

Die Analysen können dem zusätzlichen Dokument Anhang 4-L entnommen werden.

Anhang 4-L2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Teilpopulation B

Die Analysen können dem zusätzlichen Dokument Anhang 4-L entnommen werden.