

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 D

RET-Fusions-positive solide Tumoren

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	37
4.2 Methodik	50
4.2.1 Fragestellung	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	51
4.2.3 Informationsbeschaffung	55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	56
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	59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	62
4.2.5.3 Meta-Analysen	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	88
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	88
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	93
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	95
4.3.2 Weitere Unterlagen	95

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	95
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	95
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	95
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	96
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	96
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	99
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	99
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	100
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	102
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	108
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	128
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	129
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	133
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	137
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	145
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .	182
4.3.2.3.3.6	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001).....	209

4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	220
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	282
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	283
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	283
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	284
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	291
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	292
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	292
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	292
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	293
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	293
4.6	Referenzliste.....	294

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	38
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	39
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik	41
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	52
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	54
Tabelle 4-6: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001	64
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	91
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	94

Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	94
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	96
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	96
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	97
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	97
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	98
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	100
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	100
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)	108
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-38: Standardtherapien für Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die nicht NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind (Studie LIBRETTO-001).....	116
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set –Kohorte Tumoragnostik	120

Tabelle 4-40: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	125
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	128
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	129
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	130
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	130
Tabelle 4-46: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	133
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	135
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	137
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	139
Tabelle 4-51: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	140
Tabelle 4-52: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	141
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	142
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	144
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	145
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	146

Tabelle 4-57: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	147
Tabelle 4-58: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	148
Tabelle 4-59: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik	149
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	151
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	155
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	159
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	163
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	167
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	171
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	175
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	179
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	182
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	183
Tabelle 4-70: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores	184
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	186
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	190
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	194
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	198
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	202
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	206
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	209
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	210

Tabelle 4-79: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	211
Tabelle 4-80: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit.....	212
Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	213
Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	215
Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	216
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	217
Tabelle 4-85: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	218
Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	220
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	222
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	223
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	225
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	227
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	229
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	231
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	232
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	234
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	235
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	237
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	237
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	239
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	241
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	242
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	244
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	245
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	246
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	247
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	248
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	249
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	250
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	251
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	252
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	253
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	254
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	255
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	256
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	257
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	258
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	259
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	261
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	262
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	263
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	264
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	265
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	266
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	267
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	268
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	269
Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien).....	270
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose).....	271
Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)	272

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	277
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	278
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik	285
Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	292
Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001	333
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001	347
Tabelle 4-135 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	357
Tabelle 4-136 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	357
Tabelle 4-137 (Anhang): Nachfolgenden Antitumor-Therapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	372
Tabelle 4-138 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	372
Tabelle 4-139 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	374
Tabelle 4-140 (Anhang): Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	375
Tabelle 4-141 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	376
Tabelle 4-142 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	382

Tabelle 4-143 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	388
Tabelle 4-144 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	394
Tabelle 4-145 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	400
Tabelle 4-146 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	406
Tabelle 4-147 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	412
Tabelle 4-148 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	418
Tabelle 4-149 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	440
Tabelle 4-150 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	441
Tabelle 4-151 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	442
Tabelle 4-152 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	443

Tabelle 4-153 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	444
Tabelle 4-154 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	445
Tabelle 4-155 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	446
Tabelle 4-156 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	447
Tabelle 4-157 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	464
Tabelle 4-158 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	465
Tabelle 4-159 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	466
Tabelle 4-160 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	467
Tabelle 4-161 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	468

Tabelle 4-162 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	469
Tabelle 4-163 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	470
Tabelle 4-164 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	471
Tabelle 4-165 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	472
Tabelle 4-166 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	475
Tabelle 4-167 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	478
Tabelle 4-168 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	481
Tabelle 4-169 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	484
Tabelle 4-170 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	487
Tabelle 4-171 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	490
Tabelle 4-172 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	493
Tabelle 4-173 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	496
Tabelle 4-174 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	502
Tabelle 4-175 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	508
Tabelle 4-176 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	514
Tabelle 4-177 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	520
Tabelle 4-178 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	526
Tabelle 4-179 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	545
Tabelle 4-180 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	546
Tabelle 4-181 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	547
Tabelle 4-182 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	548
Tabelle 4-183 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	549
Tabelle 4-184 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	550
Tabelle 4-185 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	563
Tabelle 4-186 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	564
Tabelle 4-187 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	565
Tabelle 4-188 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	566
Tabelle 4-189 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	567
Tabelle 4-190 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	568
Tabelle 4-191 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	569
Tabelle 4-192 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	572
Tabelle 4-193 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	575
Tabelle 4-194 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	578
Tabelle 4-195 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	581
Tabelle 4-196 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	584
Tabelle 4-197 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	587
Tabelle 4-198 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz \geq 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	588

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel A: Ausschlusskriterium; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis.....	105
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	132
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	136
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	143
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	152
Abbildung 4-7: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	153
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	156
Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	157
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	160
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	161

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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	164
Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	165
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	168
Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	169
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	172
Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	173
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	176
Abbildung 4-19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	177
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	180
Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	181

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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	187
Abbildung 4-23: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	188
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	191
Abbildung 4-25: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	192
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	195
Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	196
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	199
Abbildung 4-29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	200
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	203
Abbildung 4-31: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	204

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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	207
Abbildung 4-33: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	208
Abbildung 4-34: Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik	345
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	424
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	425
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	426
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	427
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	428
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	429
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	430
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	431
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	432
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	433
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	434
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	435
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	436
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	437
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	438
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	439
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	448
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	449
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	450
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	451
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	452
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik.....	453
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	454
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	455
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	456
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	457
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	458
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	459
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	460
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	461
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	462
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	463
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	533
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	534
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	535
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	536
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	537
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	538
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	539
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	540
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	541
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	542
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	543
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	544
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	551
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	552
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	553
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	554
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	555
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik.....	556
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik	557
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	558
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	559
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	560
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	561
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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik	562

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartataminotransferase
BID	Zweimal täglich (Bis In Die)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BSC	Best-Supportive-Care
CCDC	Coiled Coil Domain Containing
cfDNA	circulating free tumor DNA
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
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
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
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-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
H ₂ -Rezeptor	Histamin-H ₂ -Rezeptor
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HRQoL	Health-related quality of life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPRC	Independent Pathology Review Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
k.A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LPS	Lansky Performance Status
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
min	Minimum

Abkürzung	Bedeutung
MKI	Multikinase-Inhibitor
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin;
MW	Mittelwert
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
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QD	Einmal täglich (Quaque Die)
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30

Abkürzung	Bedeutung
QT-Intervall	Parameter des Elektrokardiogramms
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*	Stabile Erkrankung (Stable Disease) für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SRC	Safety Review Committee
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsnotwendiges UE (Treatment Emergent Adverse Event)
tgl.	Täglich
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Begrenzung des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor Receptor

Abkürzung	Bedeutung
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 mit fortgeschrittenen Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [1]. RET-Fusions-positiv nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) bzw. Schilddrüsenkarzinome werden dabei nicht betrachtet, da für diese Indikationen bereits separate Zulassungen bestehen und zugehörige Nutzenbewertungsverfahren bereits stattgefunden haben und abgeschlossen wurden.

Für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums als ZVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmt [2]. Die Histologie wird hierbei über die zugrundeliegende Tumorentität beschrieben.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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 (European Medicines Agency, 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 mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums	A3 Abweichende Vergleichstherapie
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 Randomisierte kontrollierte Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend

	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 zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); 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 mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 Keine Einschränkungen
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 Prospektive Interventionsstudien	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten, Beobachtungsstudien, Case Reports, 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 zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection			

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

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

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie 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 ist [3]. Mit über 900 rekrutierten Studienteilnehmern stellt die Studie LIBRETTO-001 eine der größten klinischen Studien dar, die prospektiv die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels bei einer Vielzahl solider Tumoren mit einer RET-Fusion untersucht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen den Patienten keine weiteren zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung, d. h. ein klinischer Nutzen ist nicht zu erwarten, insofern die Patienten nicht die Option auf eine Therapie mit Selpercatinib erhalten. Trotz des fehlenden Vergleichsarms ist die Ableitung eines Zusatznutzens somit sachgerecht und möglich. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials nicht angezeigt. Die Studie LIBRETTO-001 stellt die beste verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung von Selpercatinib dar.

In der Studie LIBRETTO-001 wurden neben Patienten aus deutschen Zentren auch Patienten aus Zentren mehrerer europäischer Länder eingeschlossen (Dänemark, Frankreich, Italien, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich). Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Alle folgenden Angaben zur LIBRETTO-001 beziehen sich auf den Datenschnitt vom 24. September 2021, falls nicht abweichend spezifiziert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ergebnisse zu Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf dem Efficacy Analysis Set. Dieses umfasst alle Patienten die die erste Dosis des Prüfpräparats erhalten haben und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten vorliegt (41 Patienten). Die Sicherheitsanalysen werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben (45 Patienten). Die demografischen Merkmale der Studienteilnehmer werden anhand der Charakteristika des Safety Analysis Sets beschrieben.

Knapp 49% der Patienten des Safety Analysis Sets der Studie LIBRETTO-001 sind Männer, mehr als 68% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 52 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als 33% der Patienten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 und 60% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen 7% an Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2.

Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 24,3 Monaten. Bis auf zwei Patienten litten zu Studienbeginn alle Patienten an einer metastasierten Erkrankung. Alle Patienten wiesen eine RET-Fusion auf, am häufigsten war mit 37,8% die Fusion Nuclear Receptor Coactivator 4 (NCOA4). Die häufigsten Tumorentitäten waren das Pankreaskarzinom (12 Patienten [26,7%]) und das Kolonkarzinom (10 Patienten [22,2%]). Für alle weiteren Tumorentitäten lagen jeweils weniger als 10 Patienten vor (Speicheldrüsenkrebs [8,9%], Sarkom [6,7%], Primärtumor unbekanntes Ursprungs [6,7%], Mammakarzinom [4,4%], nicht-melanotischer Hautkrebs [4,4%], Gallengangskarzinom [4,4%], Xanthrogranulom [4,4%], Karzinoid [2,2%], Ovarialkarzinom [2,2%], pulmonares Karzinosarkom [2,2%], rektaler neuroendokriner Tumor [2,2%] und Dünndarmkrebs [2,2%]).

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

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
Mortalität (N=41^a)	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	18,04 [10,74; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	66,8 [48,6; 79,8]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	47,4 [28,7; 64,0]

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
Morbidität (N=41^a)	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	13,24 [7,39; 26,22]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	53,1 [34,1; 68,8]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	32,1 [14,0; 51,7]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates (CR + PR), n (%) [95%-KI]	18 (43,9) [28,5; 60,3]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^b	24,54 [9,23; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) (min; max) ^b	1,87 (1,64; 3,94)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^c	
Fatigue (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (25,0)
Schmerzen (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
Übelkeit und Erbrechen (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Dyspnoe (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Schlaflosigkeit (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
Appetitverlust (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (39,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	0 (0,0)
Verstopfung (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Diarrhö (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus^c	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Physische Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
Emotionale Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
Rollenfunktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (25,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Kognitive Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Soziale Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (39,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
Sicherheit (N = 45^d)	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	45 (100)
CTCAE-Grad <3, n (%)	16 (35,6)
CTCAE-Grad ≥3, n (%)	29 (64,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	18 (40,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	4 (8,9)
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener ^e unerwünschter Ereignisse	1 (2,2)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	20 (44,4)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	26 (57,8)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (2,2)
Hypertonie, n (%)	14 (31,1)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	7 (15,6)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30</p> <p>a: Die Analysen zur Wirksamkeit umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten vorliegt, entsprechend der Beschreibung der Analysepopulationen in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>b: bezogen auf die Responder.</p> <p>c: MID von 10 Punkten.</p> <p>d: Die Analysen zur Sicherheit umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben, entsprechend der Beschreibung der Analysepopulationen in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>e: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.</p>	

Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,04 Monaten [95%-Konfidenzintervall (KI): 10,74; nicht schätzbar (Not Estimable, NE)]. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 66,8% [95%-KI: 48,6; 79,8], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. In der Zeit ohne Progress kann sich der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 13,24 Monaten [95%-KI: 7,39; 26,22]. Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 53,1% [95%-KI: 34,1; 68,8], die 2-Jahres Rate lag bei 32,1% [95%-KI: 14,0; 51,7].

Tumoransprechen

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die objektive Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR); sie erlaubt auch in nicht kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Antitumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, 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 objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen [Complete Response, CR] + partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 43,9% [95%-KI: 28,5; 60,3]. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 24,54 Monate [95%-KI: 9,23; NE]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,87 Monate [95%-KI: 1,64; 3,94].

Symptomatik

Als weitere Komponente für die Zielgröße „Morbidity“ stehen die Ergebnisse der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung basierend auf dem kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference, MID) von 10 Punkten herangezogen.

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinische relevante Symptomlast (Angaben als Mittelwert [Standardabweichung] [MW (SD)]) gemäß den nach Giesinger et al. 2020 beschriebenen Grenzwerten für den EORTC QLQ-C30 [4]: Schmerzen (MW [SD]:39,9 [35,81]), Übelkeit und Erbrechen (MW [SD]:13,7 [20,81]) sowie Diarrhö (MW [SD]:22,6 [30,16]). Es wurden, mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö, mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung). Allerdings wurde für keines der Symptome die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung oder Verschlechterung erreicht, so dass keine abschließenden Aussagen möglich sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Zu Baseline zeigte sich lediglich für die Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 eine klinisch relevante Beeinträchtigung (MW [SD]: 76,4 [22,62]) gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger et al. 2020 [4]. Für alle Skalen (Gesundheitsstatus, physische Funktion, emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) wurden mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet, allerdings wurde die mediane Zeit bis zum jeweiligen Ereignis für keine der Skalen erreicht, so dass keine abschließenden Aussagen möglich sind.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als günstig anzusehen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Anwendungsgebieten (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome).

Die Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades lagen bei 100%, für schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) bei 64,4% und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei 40,0%. Dies könnte teils auf die zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen sein, bedingt durch die fortgeschrittene Krebserkrankung [5]. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben [5]. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib (8,9% der Patienten).

Hauptrisiken bei der Behandlung mit Selpercatinib stellen eine Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST)- bzw. Alaninaminotransferase (ALT)-Werte dar, sowie eine kardiale Arrhythmie durch eine Verlängerung des QT-Intervalls; und die Hypertonie. Folglich werden die Ergebnisse dieser UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) in der Kürze zusammengefasst und eingeordnet.

Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt, AESI)

Das AESI „Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)“ trat bei 20 Patienten (44,4%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3 ; 12 Patienten [26,7%]). Bei acht Patienten (17,8%) war die AST- bzw. ALT-Erhöhung schwer gemäß CTCAE -Grad (≥ 3). Bei keinem Patienten wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und ein Patient (2,2%) brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab. Erhöhte AST- und ALT-Werte waren in der Studie LIBRETTO-001 generell gut handhabbar und konnten mittels einer Dosisreduktion oder transientem Behandlungsstopp unter Kontrolle gebracht werden [5].

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei sieben Patienten (15,6%) beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine milde oder moderate Ausprägung (CTCAE-Grad < 3 ; sechs Patienten [13,3%]), nur ein Patient (2,2%) hatte eine schwere Ausprägung gemäß CTCAE-Grad (≥ 3). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm ab.

Hypertonie (AESI)

Von einer Hypertonie waren 14 Patienten (31,1%) betroffen. Bei vier Patienten (8,9%) war diese gemäß CTCAE-Grad (< 3) mild oder moderat ausgeprägt, bei 10 Patienten (22,2%) schwer (CTCAE-Grad ≥ 3). Kein Patient zeigte eine schwerwiegende Hypertonie und kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab. Eine durch antiangiogene Therapie bedingte Hypertonie kann einfach und effektiv mit einer medikamentösen Therapie kontrolliert werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die RET-Fusion stellt ein äußerst seltenes molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das NSCLC (ca. 1% aller Patienten) und das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 2,3-8,7% aller Patienten) beschrieben ist [6-10]. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in zahlreichen anderen soliden Tumoren in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter z. B. das Mammakarzinom, das Kolorektalkarzinom, das Pankreaskarzinom, das spitzoide Melanom, Spitz-Tumoren u. v. m. [6, 11-14]. Mit einem Anteil von ca. 1% an allen Tumorerkrankungen [6, 7] ist in Deutschland mit einer kleinen Gruppe an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zu rechnen, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind (vgl. auch Modul 3D des vorliegenden Dossiers).

Mit der vorliegenden Indikationserweiterung reiht sich Selpercatinib als hochselektiver Inhibitor der entarteten RET-Kinase in die Liste zielgerichteter tumoragnostischer Arzneimittel ein. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt dies eine nie dagewesene Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Da das Vorliegen einer RET-Fusion das Vorkommen eines weiteren onkogenen Treibers ausschließt, profitieren die Patienten von anderen zielgerichteten Therapien nicht regelhaft; sie spielen somit eine vernachlässigbare Rolle in der Versorgungsrealität RET-Fusions-positiver Tumoren [15, 16]. Bis zur Zulassung von Selpercatinib standen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit spezifisch gegen die Ursache der Tumorerkrankung richten.

In der zulassungsbegründenden Studie LIBRETTO-001 erzielte die Therapie mit Selpercatinib in der Kohorte Tumoragnostik bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Die häufigsten Tumorentitäten in dieser Kohorte waren das Pankreaskarzinom (12 Patienten [26,7%]) und das Kolonkarzinom (10 Patienten [22,2%]). Als weitere Tumorentitäten waren vertreten: Speicheldrüsenkrebs, Sarkom, Mammakarzinom, Basalzellkarzinom, Gallengangskarzinom, Xanthogranulom, Karzinoid, Ovarialkarzinom, pulmonares Karzinosarkom, rektaler neuroendokriner Tumor und Dünndarmkrebs.

Das mediane **Gesamtüberleben** lag in der Kohorte Tumoragnostik bei 18,04 Monaten [95%-KI: 10,74; NE], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0]. In Anbetracht des Vorhandenseins mehrerer Tumorerkrankungen die als prognostisch besonders ungünstig gelten und der Tatsache, dass die Patienten teils stark vorbehandelt waren, sind die bislang beobachteten Überlebensraten als überdurchschnittlich zu werten. Dies zeigt sich beispielhaft für die Tumorentität des Pankreaskarzinoms, welches als eine der aggressivsten Tumorerkrankungen gemessen an der Sterberate gilt [17]: Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug für Patienten mit einem Pankreaskarzinom unter Selpercatinib-Behandlung ca. 51%, was deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten in Deutschland liegt. Diese wird üblicherweise zwischen 20% und 40% angegeben [17].

Die Patienten profitierten von einem klinisch bedeutsamen **Ansprechen auf die Therapie**. Als bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) lag gemäß Einschätzung des unabhängigen Expertenkomitees (Independent Review Committee, IRC) bei 2 Patienten (4,9%) ein CR vor, bei 16 Patienten (39,0%) ein PR, bei 14 Patienten (34,1%) eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), die bei 8 Patienten (19,5%) länger als 16 Wochen anhielt (SD*). Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) (CR + PR + SD*) 63,4% [95%-KI: 46,9; 77,9]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens betrachtete die EMA zusätzlich die explorativ durchgeführten Intrapatientenvergleiche zum Therapieansprechen. Diese wurden für 37 Patienten durchgeführt, die vor Teilnahme an der Studie LIBRETTO-001 mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten. Für 17 dieser Patienten (45,9%) wurde ein Gesamtansprechen unter Selpercatinib beobachtet, während unter der systemischen Vortherapie nur für 7 Patienten (18,9%) ein Gesamtansprechen vorlag. Für 15 der 17 Patienten, die unter Selpercatinib ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, lag unter der Vortherapie kein Gesamtansprechen vor [18]. Die Ergebnisse des Intrapatientenvergleichs stärken die im Rahmen der Studienteilnahme beobachteten Ansprechraten, die als klarer Beleg für die anti-tumorale Wirkung von Selpercatinib zu verstehen sind. Das gute Ansprechen auf die Therapie spiegelte sich im **progressionsfreien Überleben** wider. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 13,24 Monaten [95%-KI: 7,39; 26,22].

Hinsichtlich der Auswertung der **Symptomatik** und der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** über den EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö für alle restlichen Symptom- und Funktionsskalen mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet. Es war zudem keine klinisch relevante Verschlechterung der Diarrhö im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Die Ergebnisse deuten auf eine positive Wirkung von Selpercatinib hin, allerdings sind diese aufgrund der Compliance-Rate, der hohen Zahl an Zensurierungen sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten mit Vorsicht zu interpretieren.

Das **Sicherheitsprofil** von Selpercatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als günstig anzusehen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Anwendungsgebieten (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome). Es ist festzuhalten, dass die UE-Raten teils auch auf den zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen sind, bedingt durch die fortgeschrittene Krebserkrankung [5]. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben [5]. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib.

Somit lässt sich abschließend festhalten, dass die Behandlung mit Selpercatinib nachweislich zu einer **Reduktion der Tumorlast unabhängig von der Lokalisation der Krebserkrankung** führt. Das gute Ansprechen auf die Therapie spiegelt sich in einem vergleichsweise langen progressionsfreien Überleben, vor allem aber in einem für das behandelte Patientenkollektiv außergewöhnlich langen Gesamtüberleben wider. In Anbetracht der fortgeschrittenen Erkrankung und der teils mehrfachen Vorbehandlung der Patienten wird das Nebenwirkungsprofil als günstig eingestuft. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im

Rahmen der Auswertung der Kohorte Tumoragnostik identifiziert und in den meisten Fällen ist eine gute Handhabung der UE im klinischen Alltag möglich. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 bestätigen die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

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

4.2 Methodik

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

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 mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [1].

RET-Fusions-positive NSCLC bzw. Schilddrüsenkarzinome werden dabei nicht betrachtet, da für diese Indikationen bereits separate Zulassungen bestehen und zugehörige Nutzenbewertungsverfahren bereits stattgefunden haben und abgeschlossen wurden.

Für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums als ZVT durch den G-BA bestimmt [2]. Die Histologie wird hierbei über die zugrundeliegende Tumorentität beschrieben.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert.

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib für die fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren 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 (E)- und Ausschlusskriterien (A) 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 4-4 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Auswahl RCT

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

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums	A3 Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	E5 Randomisierte kontrollierte Studien	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); 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 Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren beinhaltet, die nicht NSCLC oder Schilddrüsenkarzinome sind.

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 14. September 2022 gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Beratungsanforderung 2022-B-154) ergibt sich als ZVT für das betrachtete Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums [2].

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des fünften Kapitels der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels (AM) 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 [3].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens 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 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 Keine Einschränkungen
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studientyp	E5 Prospektive Interventionsstudien	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten, Beobachtungsstudien, Case Reports, Register oder retrospektive Analysen.
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A6 Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Information zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichende Information zu Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 den Studientyp und die 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 prospektive 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/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP, 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-B.

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.

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.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 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 Studie LIBRETTO-001 wird auf Studienebene untersucht. Hierzu werden die Angaben aus dem

Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP), dem statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) miteinander verglichen [19-21].

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 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 der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 um eine nicht-kontrollierte, einarmige Studie 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

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

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

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

Im Folgenden wird die in Abschnitt 4.3.2.3 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-001 für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben des SAP, des CSP und des CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [19-21].

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

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 Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind, und deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-001 wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Zur Charakterisierung der untersuchten und maßgeblich bewertungsrelevanten Patientenpopulation werden folgende demografische und krankheitsspezifische Daten berichtet [20]:

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

- Primäre Diagnose
- 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 die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus/ Funktionalität ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Jegliche SUE				•

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^c , SOC und PT ^d				•
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Parameter des Elektrokardiogramms; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: Schwerwiegendes UE; 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>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: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden in Anhang 4-K dargestellt.</p>				

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

Mortalität – Gesamtüberleben

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

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

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

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung dieser lebensbedrohenden Erkrankung.

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 [3], gemäß der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels zudem belegt, wenn

ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [22].

Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) wird in der Studie LIBRETTO-001 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Für die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wird der Krankheitsprogress durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee, IRC) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, Version 1.1 bestimmt [23].

Das progressionsfreie Überleben ist für den Phase 2 Teil der Studie LIBRETTO-001 ein sekundärer Endpunkt.

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

Für Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, wie sie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen, ist in den meisten Fällen keine kurative Therapie indiziert. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression [24]. Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von progressionsfreiem Überleben wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen.

Die EMA und auch die Arzneimittelbehörde der vereinigten Staaten von Amerika (Food and Drug Administration, FDA) bewertet eine Verlängerung des PFS ebenfalls generell als Nutzen für die Patienten [25, 26]. Eine vergleichbare Bewertung erfolgte auch im Rahmen der Guideline Revision durch die Gruppe der wissenschaftlichen Berater (Scientific Advisory Group, SAG) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des PFS parallel zum OS ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt per se [27].

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 der Studie LIBRETTO-001 mittels RECIST 1.1 erhoben und anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR)

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

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

- Krankheitskontrollrate

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

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

- Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)

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

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

- Dauer des Ansprechens

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

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

- Zeit bis zum Ansprechen

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

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

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

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 [25].

Morbidität – Symptomatik

Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität (Funktionalität) durch den Patienten [28, 29].

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 für diese Patienten regelhaft eingesetzt [30].

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 der 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 [31, 32]. Darüber hinaus erkennt der G-BA das Responsekriterium von zehn Punkten für die Auswertung von EORTC-Fragebögen an [33].

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 AM-NutzenV, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier und der VerFO des G-BA als patientenrelevant [3, 34]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird 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 zehn 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 [31, 32]. Darüber hinaus erkennt der G-BA das Responsekriterium von zehn Punkten für die Auswertung von EORTC-Fragebögen an [33].

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

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt [3].

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei einem Patienten, der ein Prüfpräparat verabreicht bekommt. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliche(s) ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen Prüfpräparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen Prüfpräparat besteht [20].

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 [20].

UE werden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 21.0) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst.

Der Schweregrad eines jeden UE wird vom Prüfarzt gemäß CTCAE in der Version 4.03 (wenn zutreffend) bestimmt [20].

Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis

Ein UE wird als unter Behandlung auftretend gewertet (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats erstmalig auftritt oder sich verschlechtert [20].

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

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

- Tod
- Eine lebensbedrohliche Situation (d. h. unmittelbares Risiko zu versterben).
- Eine Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts.
- Eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität.
- Eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler.
- Ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, aber nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist [20].

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 unerwünschte Ereignisse***Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff***

Zusätzlich zu den Gesamtraten der UE und SUE erfolgt in Anhang 4-K eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und bevorzugte Bezeichnung [Preferred Term, PT] nach MedDRA) basierend auf folgenden Schwellenwerten (gemäß VerFO [3]):

- 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.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende unerwünschte Ereignisse 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 [19]:

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

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten finden sich in Tabelle 4-77.

Statistische Auswertung

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

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

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

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 [29]) 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.

Ereigniszeitanalysen werden in Übereinstimmung mit dem SAP der Studie LIBRETTO-001 mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt [21].

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

Analysepopulationen

Für die Analysen des vorliegenden Moduls werden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind, betrachtet. In Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wird 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.

Die Darstellung der Analysen zu den beschriebenen Endpunkten erfolgt entsprechend der Zulassung für die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind. Aufgrund der geringen Patientenzahl bei einem Großteil der Tumorentitäten erfolgt lediglich im Rahmen der Subgruppenanalysen eine Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten sofern ≥ 10 Patienten vorliegen. Tumorentitäten, für die weniger als zehn Patienten vorliegen, werden zusammengefasst betrachtet.

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 [19].

Die Sicherheitsanalysen werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhielten [19].

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. 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).

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.

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

Es wird daher auf eine umfassende Darstellung von Subgruppen innerhalb dieses Dossiers verzichtet, da kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist.

Darüber hinaus erfolgt supportiv zu den Analysen für die gesamte Population eine Darstellung der Ergebnisse nach

- Tumorentität (Kolon, Pankreas, Andere Tumoren) und
- Anzahl vorheriger Therapien (0-1, 2, ≥ 3).

Eine Subgruppenanalyse wurde nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie ≥ 10 Patienten umfasste und bei binären Variablen ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einer der Subgruppenkategorien auftraten.

Die Subgruppenanalyse erfolgte nur für ausgewählte Endpunkte (siehe Tabelle 4-86). Für diese Endpunkte wurden die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten statistischen Analysen für die genannten Merkmale aufgeteilt nach den jeweiligen Subgruppenkategorien durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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}

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

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

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

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

¹² Schöttker B, 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.

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.*
- *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 4-7: 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 (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 ist der 04. April 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: 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 (Randomized Controlled Trial)	

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 ergab insgesamt 1279 Treffer. Davon konnten 266 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenden 1013 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), wodurch alle 1013 Treffer ausgeschlossen werden konnten. (siehe Abbildung 4-1).

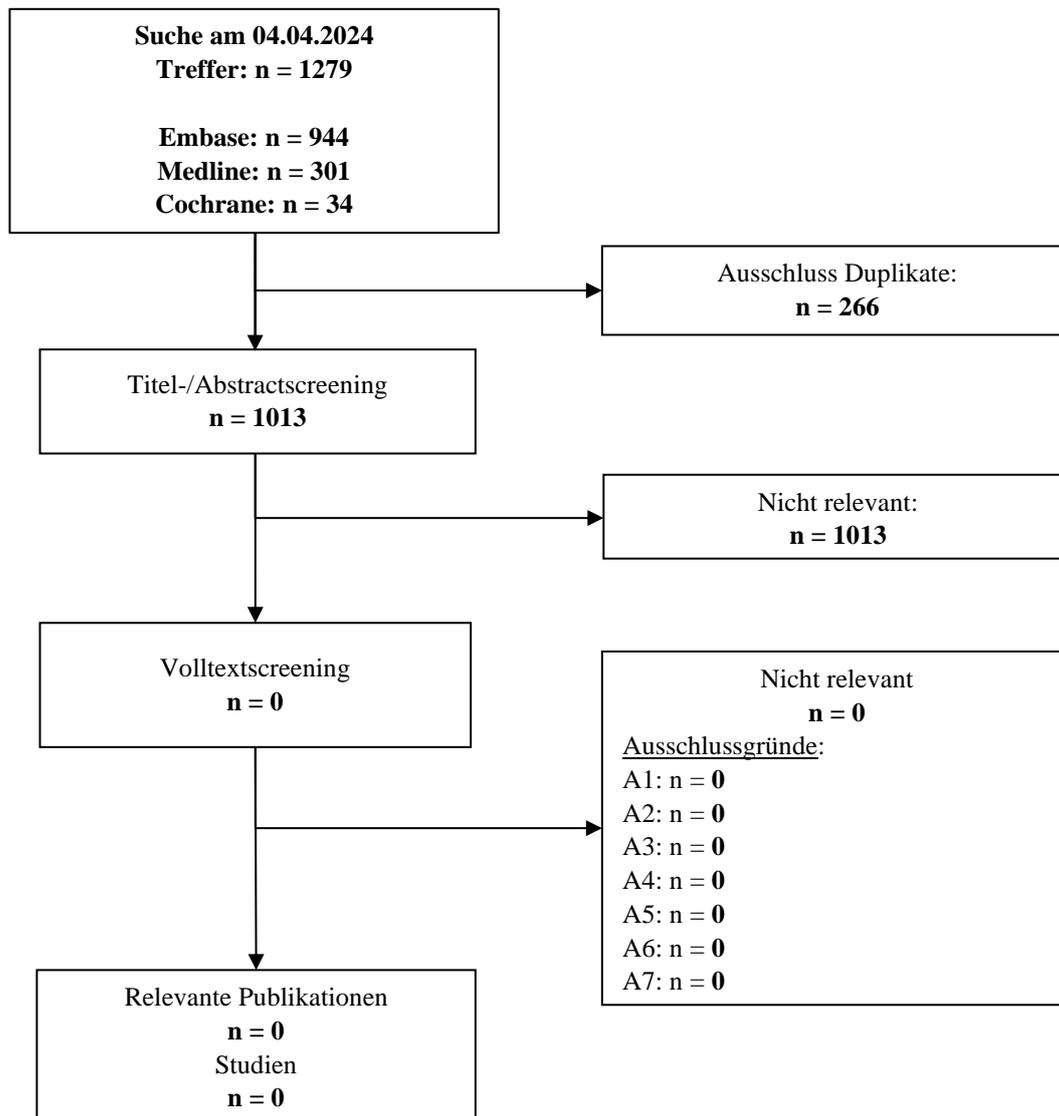


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A: Ausschlusskriterium; 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 4-7) 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 4-9: 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 (Randomized Controlled Trial) 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 4-9 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 4-9 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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

4.3.1.1.5 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 4-11: 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 (Randomized Controlled Trial)</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 4-12: 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 (Randomized Controlled Trial)						

Tabelle 4-13: 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 (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-14: 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				
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

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 4-15: 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 (Randomized Controlled Trial)							

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: 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						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

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 4-19: 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 (Randomized Controlled Trial)	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-20 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 4-21 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 4-21: 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 unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten

Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 (Randomized Controlled Trial)						

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 4-26: 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 (Randomized Controlled Trial)	

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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-31: 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: 14. Februar 2023	Selpercatinib
<p>NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch</p> <p>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.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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 4-31 ist der 04. April 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-121	A1: Abweichende Patientenpopulation ^a
A: Ausschlusskriterium a: In der Studie sind zum Interims-Datenschnitt vom 14.02.2023 keine Erwachsenen mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind, eingeschlossen worden	

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 ergab insgesamt 1279 Treffer. Davon konnten 266 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 1013 Treffer wurden in einer Vorselektion auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Ausschluss nach Titel/Abstract), wodurch 1011 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Unter den verbleibenden 2 Treffern konnte eine relevante Publikation in der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden (siehe Abbildung 4-2). Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Studie LIBRETTO-001 [35].

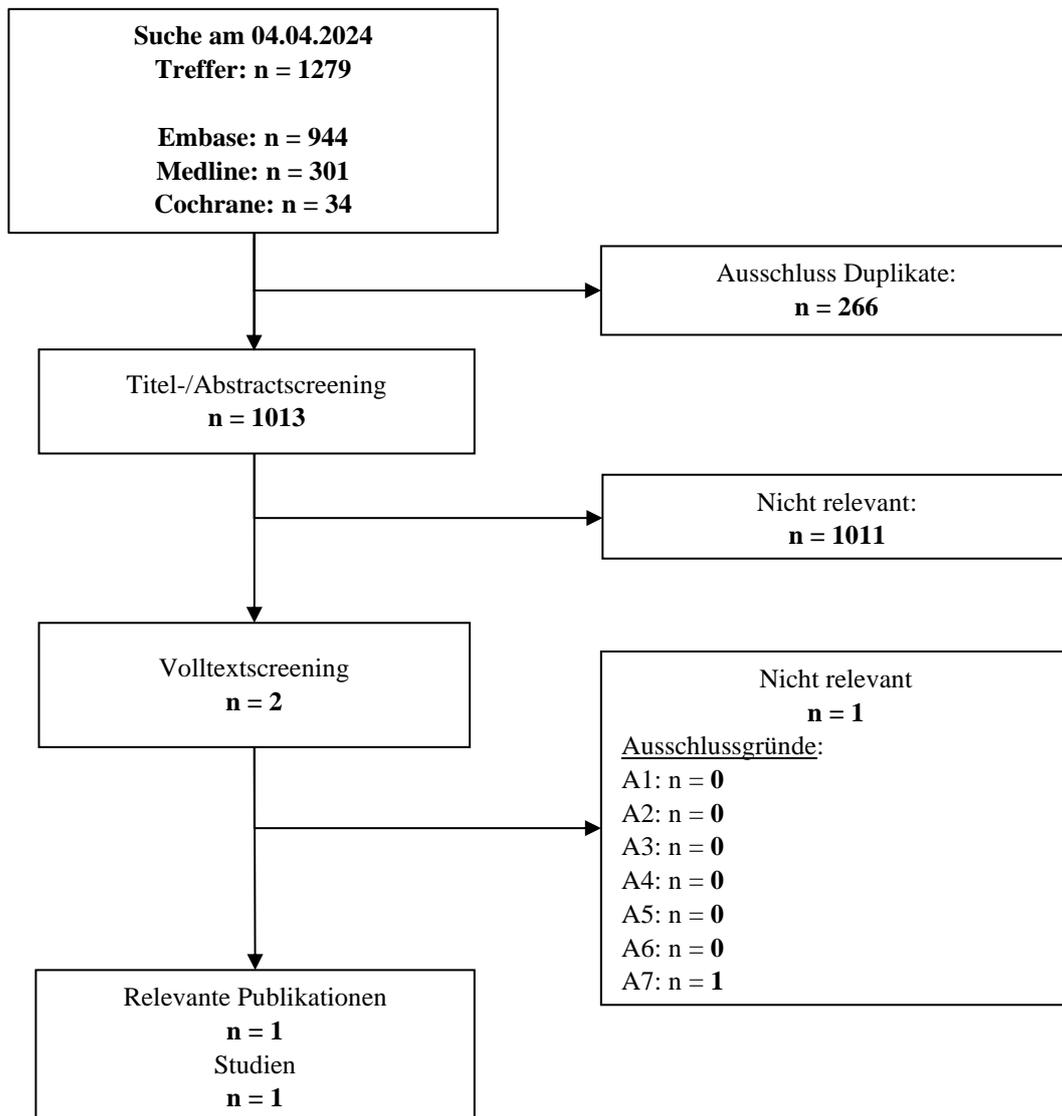


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A: Ausschlusskriterium; 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 4-31) 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 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-001	Clinicaltrials.gov: NCT03157128 [36] EU-CTR: 2017-000800-59 [37] ICTRP: NCT03157128, JPRN- jRCT2051220060, NL- OMON48590 [38-40]	Ja	Ja	Laufend
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 4-33 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 4-33 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 4-31) 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 4-34: 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)
Nicht zutreffend				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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.

4.3.2.3.1.5 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 4-35: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserter Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht vergleichende Phase 1/2 Studie						
LIBRETTO-001	Ja	Ja	Nein	Ja [19]	Ja [36-39]	Ja [35] ^e
<p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; 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> <p>e: Die Publikation Tsang et al. 2022 ist formal der Studie LIBRETTO-001 zugehörig, Single-Center Analyse mit Patienten der LIBRETTO-001, keine Unterscheidung nach Therapielinie.</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 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LIBRETTO-001	Internationale multi-zentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosis-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-Aktivierungen.	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom: 17. Juni 2019: 531 Patienten 16. Dezember 2019: 702 Patienten 30. März 2020: 746 Patienten ^c 15. Juni 2021: 796 Patienten 24. September 2021 ^d : 806 Patienten (davon 45 mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren) 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, der Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigtes Königreich und den Vereinigten Staaten von Amerika. 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 Ansprechrates. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrates (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte</i> ^f Ermittlung der/des objektiven Ansprechrates (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	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>IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RET: Rearranged During Transfection</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 sieben 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 24. September 2021</p> <p>f: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-133 im Anhang 4-E entnommen werden.</p>						

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

Studie	Selpercatinib	<i>Erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation</i>
LIBRETTO-001	<p><u>Phase 1</u> (Dosisescalation ^{a)}): Selpercatinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): 20 mg QD 20 mg BID 40 mg BID 60 mg BID 80 mg BID 120 mg BID 160 mg BID 200 mg BID 240 mg BID</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. 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 (Bis In Die); CYP: Cytochrom P450 und Subtypen; H₂-Rezeptor: Histamin-H₂-Rezeptor; mg: Milligramm; QD: Einmal täglich (Quaque Die); QT-Intervall: Parameter des Elektrokardiogramms a: Dosisescalation nach klassischem „3 + 3-Design“ [20]</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 Studie LIBRETTO-001 beschrieben. Anschließend folgt eine Beschreibung der maßgeblich bewertungsrelevanten Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systematischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In den folgenden Tabellen wird die für die Bewertung maßgebliche Teilpopulation auch als Kohorte Tumornagnostik bezeichnet.

LIBRETTO-001 – Studiendesign

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie werden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit Veränderungen im RET-Gen untersucht; dazu gehören solide Tumoren mit RET-Fusion (z. B. NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen) sowie RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinome und andere Tumoren mit RET-Aktivierung. 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 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 beinhaltete eine vorherige Therapie mit Multikinase-Inhibitoren mit Aktivität gegenüber RET. Anfänglich war der Nachweis einer Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer Alteration des RET-Gens verlangt (Fusion und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). Der Nachweis musste über ein zertifiziertes Labor erfolgen. Weiterhin musste eine messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 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 4-133.

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 Dosis-Kohorte wurden mit Selpercatinib 20 Milligramm (mg) einmal täglich (Quaque Die, QD), 20 mg zweimal täglich (Bis In Die, BID), 40 mg BID, 60 mg BID, 80 mg BID, 120 mg BID, 160 mg BID, 200 mg BID oder 240 mg BID behandelt. Die Größe der Dosis-Kohorte konnte bis auf 15 Patienten erhöht werden, wenn das Safety Review Committee (SRC) die verabreichte Dosierung als sicher einschätzte.

LIBRETTO-001 – 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 Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrollrate, das PFS,

das OS 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 4-133 im Anhang 4-E entnommen werden.

Studienkohorten (Phase 2)

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

- Kohorte 1: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 2: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie.
- Kohorte 3: Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer, MTC) mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 4: Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen Multikinase-Inhibitor 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 (Deoxy Ribonucleic Acid, 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–IIIA 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 (Polymerase Chain Reaction, PCR) oder Next-Generation Sequencing (NGS) nachgewiesen wurde (Floreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] als einzige Nachweis-Methode ist für die Phase 1 Dosisescalation und für die Kohorte 5 der Phase 2 akzeptabel, aber nicht für die Kohorten 1 und 2 der Phase 2 [Dosisexpansion]).
- RET-Mutation/RET-Fusion: Für die Phase 2 durften keine anderen bekannten und validierten Treibermutationen (Mutationen, Translokationen, Amplifikationen u. a.; bestätigt durch ein zertifiziertes Labor) vorliegen.

Standardtherapien (Phase 2)

Standardtherapien für fortgeschrittene RET-Fusions-positive solide Tumoren, die nicht NSCLC oder Schilddrüsenkrebs sind, sind gemäß Studienprotokoll wie folgt definiert (dargestellt sind nur die Standardtherapien für Patienten mit Tumorentitäten, die Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung sind):

Tabelle 4-38: Standardtherapien für Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die nicht NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind (Studie LIBRETTO-001)

Kohorte	Standardtherapie
Kohorte 1: RET-Fusions-positive solide Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Kolonkarzinom</u>: Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, mit oder ohne anti-VEGF-gerichteter Therapie oder anti-eGFR-gerichteter Therapie • <u>Pankreaskarzinom</u>: Fluoropyrimidin-, Gemcitabin-basierte oder S-1 Chemotherapie • <u>Brustkarzinom</u>: Anthracyclin, Taxane, HER2-gerichtete Therapie und/oder Hormontherapie oder andere Standardtherapie • <u>Andere Karzinome</u>: Standardtherapie je nach Tumorentität
Kohorte 2: RET-Fusions-positive solide Tumoren	Ohne vorherige systemische Antitumorthherapie, außer Radiojodtherapie
Kohorte 5:	Wie Patienten der Kohorten 1 und 2, je nach Vorbehandlung
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection; VEGF: Vascular endothelial growth factor	

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 TC 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–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.

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 unerwünschtes Ereignis aufweisen, können maximal zwei Dosisreduktionen um jeweils 80 mg in Betracht gezogen werden. In besonders begründeten Einzelfällen, welche durch den pharmazeutischen Unternehmer genehmigt werden müssen, können auch weitere Dosisreduktionen vorgenommen werden.

Laut Fachinformation wird Selpercatinib gewichtsabhängig dosiert:

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

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

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

Im Studienprotokoll der Studie LIBRETTO-001 wurde jedoch diese Änderung nicht berücksichtigt, sodass 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 fünf Datenschnitte vor:

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

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 16. Dezember 2019. Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden unterstützend für das erste Zulassungsverfahren bei der EMA herangezogen. Die im ersten Dossier für die Nutzenbewertung (Stand: 12. März 2021) präsentierten Analysen basierten auf dem zweiten Datenschnitt [41].

Der dritte Datenschnitt erfolgte am 30. März 2020 auf Wunsch der japanischen Behörden. Die Auswertungen zu diesem Datenschnitts wurden im Anhang des ersten Dossiers für die Nutzenbewertung (Stand: 12. März 2021) präsentiert [41].

Der vierte Datenschnitt erfolgte am 15. Juni 2021. Der zweite klinische Interims-CSR wurde auf Basis der auf diesem Datenschnitt basierenden Interimsanalyse erstellt. Die mittels dieses Datenschnitts generierten Daten wurden im Rahmen des zweiten Zulassungsverfahrens (Indikationserweiterung für die Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC und Indikationserweiterung für die Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC) bei der EMA eingereicht. Für das vorliegende Dossier hat dieser Datenschnitt keine Relevanz, da die tumoragnostische Kohorte im Rahmen dieses Datenschnittes nicht analysiert wurde.

Der fünfte Datenschnitt erfolgte am 24. September 2021 im Zuge in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde. Für diesen Datenschnitt wurden die Kohorten der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome ausgewertet. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen basieren auf diesem Datenschnitt.

Der sechste Datenschnitt erfolgte am 13. Januar 2023. Die Auswertungen dieses Datenschnitts sind in Anhang 4-M des vorliegenden Moduls dargestellt.

Studienpopulation LIBRETTO-001

Zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 wurden insgesamt 968 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Daten dieses Datenschnitts finden sich im Anhang 4-M. Die im Folgenden dargestellten Analysen beziehen sich auf den Datenschnitt vom 24. September 2021.

Patienten-Disposition der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt vom 24. September 2021)

Bis zum 24. September 2021 wurden insgesamt 806 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis von Selpercatinib.

Teilpopulation der Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen (Teilpopulation Tumoragnostik)

Das vorliegende Dossier bewertet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [1].

Folglich wurden für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen aus der gesamten Population der Studie LIBRETTO-001 nur erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RET-fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinom betrachtet, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. In Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen.

Patienten-Disposition (Datenschnitt vom 24. September 2021) – Teilpopulation Tumoragnostik

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 24. September 2021 erfüllten 45 Patienten die oben genannten Kriterien für die Teilpopulation Tumoragnostik (Safety Analysis Set) und erhielten mindestens eine Gabe von Selpercatinib. Hiervon erhielten 44 Patienten (97,8%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID (siehe Tabelle 4-135 (Anhang)). Das Efficacy Analysis Set umfasst Patienten, die zusätzlich eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten erreicht haben. Dies waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. September 2021 41 Patienten.

Bis zum 24. September 2021 brachen insgesamt 24 Patienten (53,3%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, die häufigsten Gründe waren: Krankheitsprogression (28,9%) und das Auftreten von UE (8,9%) (siehe Tabelle 4-138 (Anhang)).

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Datenschnitt vom 24. September 2021) – Teilpopulation Tumoragnostik

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Teilpopulation - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set –Kohorte Tumoragnostik

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	22 (48,9)
Weiblich	23 (51,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	31 (68,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (4,4)
Asiaten	11 (24,4)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	1 (2,2)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	28 (62,2)
Europa	4 (8,9)
Rest der Welt	13 (28,9)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis <45 Jahre	15 (33,3)
45 bis <65 Jahre	17 (37,8)
65 bis <75 Jahre	9 (20,0)
75 bis <85 Jahre	3 (6,7)
≥85 Jahre	1 (2,2)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	45
Mittelwert (STD)	52,4 (16,18)
Median (min–max)	53,0 (21-85)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	45
Mittelwert (STD)	66,9 (16,46)
Median (min–max)	64,8 (40,6-105,0)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
<50 kg	9 (20,0)
≥50 kg	36 (80,0)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	15 (33,3)
1	27 (60,0)
2	3 (6,7)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Pankreaskarzinom	12 (26,7)
Kolonkarzinom	10 (22,2)
Speicheldrüsenkrebs	4 (8,9)
Sarkom	3 (6,7)
Primärtumor unbekanntes Ursprungs	3 (6,7)
Mammakarzinom	2 (4,4)
nicht-melanotischer Hautkrebs	2 (4,4)
Gallengangskarzinom	2 (4,4)
Xanthogranulom	2 (4,4)
Karzinoid	1 (2,2)
Ovarialkarzinom	1 (2,2)
Pulmonares Karzinosarkom	1 (2,2)
Rektaler neuroendokriner Tumor	1 (2,2)
Dünndarmkrebs	1 (2,2)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
IIB	1 (2,2)
III	3 (6,7)
IV	38 (84,4)
Fehlend	3 (6,7)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	45
Mittelwert (STD)	24,3 (33,92)
Median (min–max)	15,6 (1,7-213,2)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	43 (95,6)
Nein	2 (4,4)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	41 (91,1)
Nein	4 (8,9)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika^b, n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	5 (11,1)
- Cabozantinib	1 (2,2)
- Andere MKI	4 (8,9)
Chemotherapie	37 (82,2)
Immuntherapie	7 (15,6)
- PD-L1/PD1 Antikörper	7 (15,6)
- CTLA-4-Antikörper	2 (4,4)
Andere systemische Therapie	15 (33,3)
- mTOR Inhibitor	1 (2,2)
- EGFR Inhibitor	8 (17,8)
- VEGF/VEGFR Inhibitor	6 (13,3)
- Hormontherapie	4 (8,9)
- Andere	1 (2,2)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)	
0	4 (8,9)
1	10 (22,2)
2	17 (37,8)
3 oder mehr	14 (31,1)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	
Anzahl der Patienten	45
Mittelwert (MW)	2,3 (1,67)
Median (min–max)	2,0 (0-9)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	17 (37,8)
Nein	28 (62,2)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	27 (60,0)
Nein	18 (40,0)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	45 (100,0)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
- KIF5B	4 (8,9)
- CCDC6	7 (15,6)
- NCOA4	17 (37,8)
- RET Gene rearrangement	3 (6,7)
- Andere	14 (31,1)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	40 (88,9)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	3 (6,7)
FISH	1 (2,2)
Andere	1 (2,2)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^a, n (%)	
Ja	40 (88,9)
Nein	5 (11,1)
Tumorlast in mm^c	
Anzahl der Patienten	40
Mittelwert (STD)	94,3 (56,48)
Median (min–max)	85,0 (10,0-229,0)
EORTC QLQ-C30	
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Fatigue	(n=30) 40,7 (28,64)
Schmerzen	(n=30) 38,9 (35,38)
Übelkeit und Erbrechen	(n=30) 13,9 (20,57)
Dyspnoe	(n=30) 16,7 (24,37)
Schlaflosigkeit	(n=30) 30,0 (29,49)
Appetitverlust	(n=30) 38,9 (36,18)
Verstopfung	(n=30) 25,6 (31,18)
Diarrhö	(n=30) 21,1 (29,66)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Globaler Gesundheitsstatus	(n=30) 58,3 (26,44)
Physische Funktion	(n=30) 75,3 (22,84)
Emotionale Funktion	(n=30) 69,7 (26,31)
Rollenfunktion	(n=30) 65,6 (31,54)
Kognitive Funktion	(n=30) 78,9 (20,96)
Soziale Funktion	(n=30) 67,2 (30,79)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FISH: Fluorescence-in-situ-Hybridization; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinaseinhibitor; mm: Millimeter; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.</p> <p>a: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß IRC (Independent Review Committee).</p> <p>b: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden.</p> <p>c: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.</p> <p>d: Werte beziehen sich auf die behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-40: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	45
Mittelwert (STD)	10,87 (10,54)
Median (min–max)	6,57 (0,62-44,02)
max: Maximum; min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Knapp 49% der Patienten des Safety Analysis Sets der Studie LIBRETTO-001 sind Männer, mehr als 68% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 52 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben etwas mehr als 33% der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 und 60% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen 7% an Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2.

Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 24,3 Monaten. Bis auf zwei Patienten litten alle Patienten an einer metastasierten Erkrankung bei Baseline. Alle Patienten wiesen eine RET-Fusion auf, am häufigsten war mit 37,8% die Fusion NCOA4.

Die häufigsten Tumorentitäten waren das Pankreaskarzinom (12 Patienten [26,7%]) und das Kolonkarzinom (10 Patienten [22,2%]). Es folgten: Speicheldrüsenkrebs (8,9%), Sarkom (6,7%), Primärtumor unbekanntes Ursprungs (6,7%), Mammakarzinom (4,4%), nicht-melanotischer Hautkrebs (4,4%), Gallengangskarzinom (4,4%), Xanthogranulom (4,4%), Karzinoid (2,2%), Ovarialkarzinom (2,2%), pulmonares Karzinosarkom (2,2%), rektaler neuroendokriner Tumor (2,2%) und Dünndarmkrebs (2,2%).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wies der Großteil der Patienten eine Erkrankung im Stadium IV auf (38 Patienten [84,4%]). Ein Patient (2,2%) war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Stadium IIB, drei Patienten (6,7%) im Stadium III. Bei drei weiteren Patienten (6,7%) fehlte die Angabe zum Krankheitsstadium.

Für lediglich vier Patienten (8,9%) stellte Selpercatinib die erste systemische Therapie dar, zehn Patienten (22,2%) wurden zuvor bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt. Der Großteil der Patienten hatte zwei oder mehr systemische vorherige Therapien; 17 Patienten (37,8%) hatten zwei und 14 Patienten (31,1%) drei oder mehr systemische vorherige Therapien. Da der Anteil an Patienten, die in der Erstlinie mit Selpercatinib behandelt wurden, nur 8,9% der gesamten Patientenpopulation ausmacht, werden die Ergebnisse auf Ebene der Gesamtpopulation dargestellt und diese Patienten nicht von der Analyse ausgeschlossen.

***Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 24. September 2021) – Teilpopulation
Tumoragnostik***

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 knapp 11 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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). Die Kohorte Tumoragnostik war hinsichtlich des Geschlechts ausgeglichen (51,1% Frauen, 48,9% Männer) und wies ein medianes Alter von 53 Jahren auf. Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung (68,9%).

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die gegen eine Übertragbarkeit sprechen; entsprechend sind die beobachteten Effekte von Selpercatinib in einer vergleichbaren Größenordnung auch in der klinischen Routineversorgung in Deutschland 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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

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

behandelnden Personen nicht verblindet. Die Endpunkte zum progressionsfreien Überleben sowie dem Tumoransprechen wurden durch ein unabhängiges Komitee bewertet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

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

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 unerwünschte Ereignisse nach AESI ^c , SOC und PT ^d				●
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Parameter des Elektrokardiogramms; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen.</p>				

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Zielgröße				
Endpunkt				
b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC-QLQ C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- bzw. Funktionsskalen ggü. 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.				
c: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche), Hypertonie, Überempfindlichkeit, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert.				
d: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-K dargestellt.				

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 Kontaktes (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 Logit 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 [42].</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens sechs 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 Einschätzung 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 sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts zum 24. September 2021 waren es vier Patienten, die die erste Dosis des Prüfpräparats nicht mindestens sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten hatten und daher in der Auswertung zur Wirksamkeit nicht berücksichtigt werden. 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	18 (43,9)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Lebend	23 (56,1)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	18,04 [10,74; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	66,8 [48,6; 79,8]
≥24 Monate	47,4 [28,7; 64,0]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	18,76
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 24. September 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 Logit-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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Bis zum Datenschnitt am 24. September 2021 waren 18 Patienten (43,9%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,04 Monaten [95%-KI: 10,74; NE]. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 66,8% [95%-KI: 48,6; 79,8], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0].

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

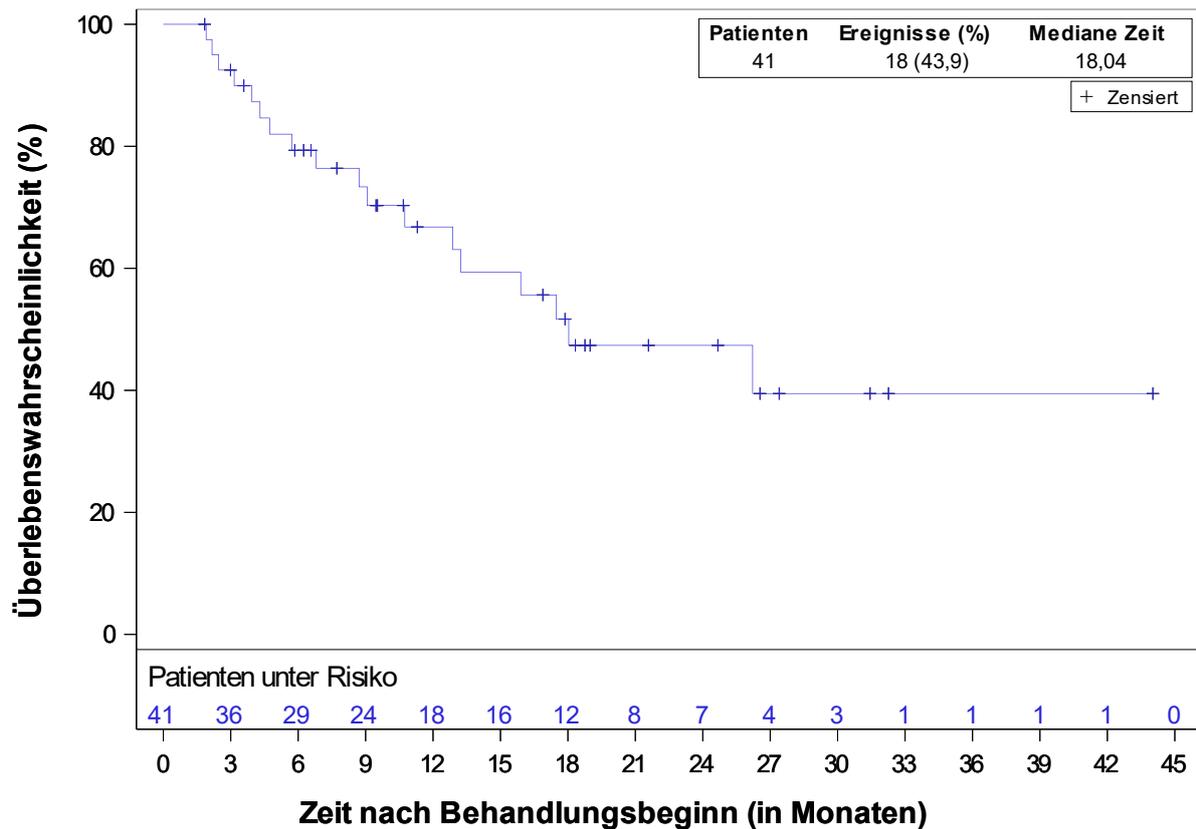


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

(Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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 acht 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 Logit 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 [42].</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

Tabelle 4-47: 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 Einschätzung 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 sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	11 (26,8)
Tod (ohne vorherigen Progress)	9 (22,0)
Zensiert	21 (51,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	14 (34,1)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	3 (7,3)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	3 (7,3)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (2,4)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	13,24 [7,39; 26,22]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	53,1 [34,1; 68,8]
≥24 Monate	32,1 [14,0; 51,7]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,43
IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 24. September 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 Logit-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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 11 Patienten (26,8%) einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 9 Patienten (22,0%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 21 Patienten (51,2%) zensiert; die Mehrheit dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben (14 Patienten [34,1%]).

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 13,24 Monaten [95%-KI: 7,39; 26,22]. Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 53,1% [95%-KI: 34,1; 68,8], die 2-Jahres Rate lag bei 32,1% [95%-KI: 14,0; 51,7].

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

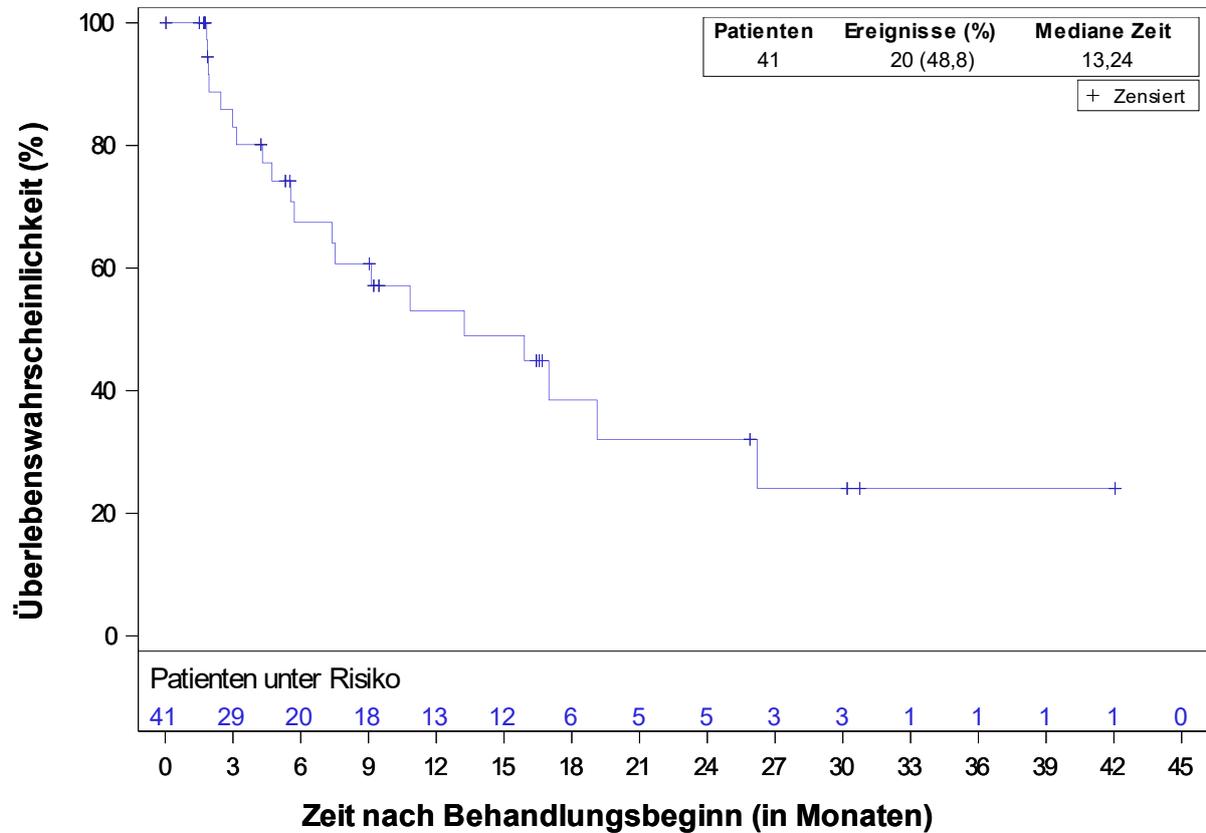


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik
 NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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* 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>

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf:

- Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress.
- Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen.
- Patienten vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress.
- Patient mit Behandlungsabbruch oder Lost to Follow-Up.

Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt.

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Logit-Transformation verwendet wurde.

Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Dauer des Ansprechens deskriptiv zusammengefasst.

Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.

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 bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst (Median, Quartile, Minimum, Maximum), wobei nur Patienten mit Ereignissen berücksichtigt wurden.

Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst.

Das Tumoransprechen wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, die Patienten mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD⁺: Stabile Erkrankung für eine Dauer von mindestens 16 Wochen

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

Tabelle 4-50: 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 Einschätzung 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 sechs Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=41)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	2 (4,9)
Partielles Ansprechen (PR)	16 (39,0)
Stabile Erkrankung (SD)	14 (34,1)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	8 (19,5)
Progressive Erkrankung (PD)	3 (7,3)
Nicht auswertbar	6 (14,6)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	26 (63,4) [46,9; 77,9]

CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); 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 ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 2 Patienten (4,9%) ein CR vor, bei 16 Patienten (39,0%) ein PR, bei 14 Patienten (34,1%) ein SD und bei 8 Patienten (19,5%) eine SD*. Bei 3 Patienten (7,3%) lag eine PD vor und bei 6 Patienten (14,6%) konnte das beste Gesamtansprechen nicht ausgewertet werden.

Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*) 63,4% [95%-KI: 46,9; 77,9].

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-52: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Objektive Ansprechrate (CR + PR)^a, n (%)	
Objektive Ansprechrate [95%-KI] ^b	18 (43,9) [28,5; 60,3]
<p>CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrate (%) 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.</p> <p>b: Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Die objektive Ansprechrate (CR + PR) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 43,9% [95%-KI: 28,5; 60,3].

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	18
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	5 (27,8)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (11,1)
Zensiert	11 (61,1)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	9 (50,0)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (5,6)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (5,6)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	24,54 [9,23; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	81,1 [51,9; 93,5]
≥12 Monate	73,7 [43,9; 89,3]
≥18 Monate	53,1 [21,0; 77,3]
≥24 Monate	53,1 [21,0; 77,3]
<p>CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RET: Rearranged During Transfection; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.</p> <p>c: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 24. September 2021.</p> <p>d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.</p> <p>f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogress oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Von den Respondern hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 5 Patienten (27,8%) einen Krankheitsprogress. Bis zum selben Zeitpunkt traten unter den Patienten 2 Todesfälle (11,1%) ohne vorherigen Progress auf. Die Dauer des Ansprechens wurde für 11 Patienten (61,1%) zensiert. Der Großteil dieser Patienten (50,0%) war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben.

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 24,54 Monate [95%-KI: 9,23; NE].

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

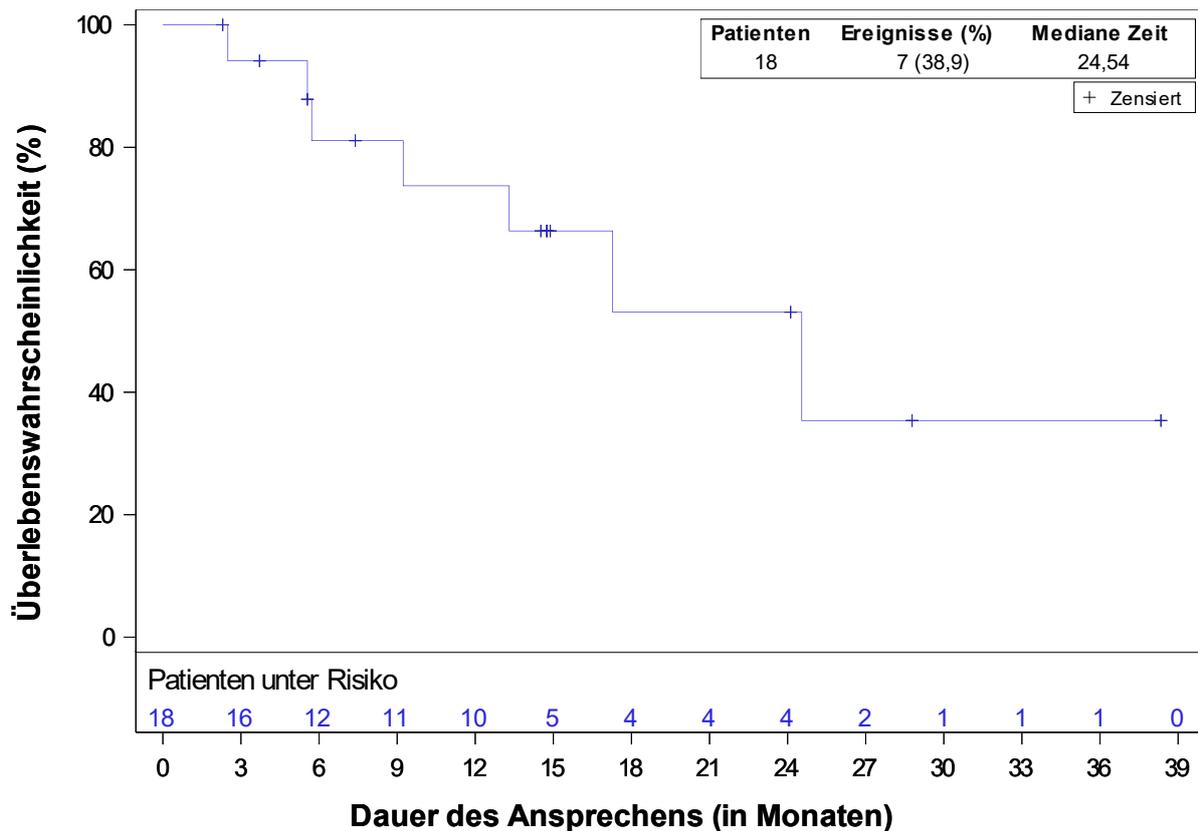


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik
 NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	18
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,64; 3,94)
Q1-Q3	1,71-1,97
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	14 (77,8)
≥2 und <4 Monate	4 (22,2)
CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Von den Respondern hatten mit 14 Patienten (77,8%) nach weniger als 2 Monaten bereits über zwei Drittel der Patienten ein Ansprechen, nach ≥2 bis <4 Monaten hatten 4 Patienten (22,2%) ein Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,87 Monate [95%-KI: 1,64; 3,94].

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>

<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 QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement</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 Einschätzung 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. 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	176/203 (86,7)
Compliance-Rate^b pro geplante Visite	
Baseline	28/41 (68,3)
Zyklus 3, Tag 1	25/41 (61,0)
Zyklus 5, Tag 1	21/41 (51,2)
Zyklus 7, Tag 1	19/41 (46,3)
Zyklus 9, Tag 1	17/41 (41,5)
Zyklus 11, Tag 1	17/41 (41,5)
Zyklus 13, Tag 1	12/41 (29,3)
Zyklus 16, Tag 1	9/41 (22,0)
Zyklus 19, Tag 1	7/41 (17,1)
Zyklus 22, Tag 1	5/41 (12,2)
Zyklus 25, Tag 1	3/41 (7,3)
Zyklus 28, Tag 1	3/41 (7,3)
Zyklus 31, Tag 1	2/41 (4,9)
Zyklus 34, Tag 1	2/41 (4,9)
Visite zum Ende der Behandlung	6/41 (14,6)
<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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-58: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	176/203 (86,7)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite	
Baseline	28/28 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	25/26 (96,2)
Zyklus 5, Tag 1	21/22 (95,5)
Zyklus 7, Tag 1	19/21 (90,5)
Zyklus 9, Tag 1	17/19 (89,5)
Zyklus 11, Tag 1	17/19 (89,5)
Zyklus 13, Tag 1	12/14 (85,7)
Zyklus 16, Tag 1	9/12 (75,0)
Zyklus 19, Tag 1	7/11 (63,6)
Zyklus 22, Tag 1	5/6 (83,3)
Zyklus 25, Tag 1	3/5 (60,0)
Zyklus 28, Tag 1	3/4 (75,0)
Zyklus 31, Tag 1	2/2 (100,0)
Zyklus 34, Tag 1	2/2 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	6/12 (50,0)
<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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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'), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Von 41 Patienten wiesen 28 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 auf. Zu Baseline betrug die Compliance-Rate dementsprechend 68,3%.

Patienten, welche über einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert verfügten, erzielten bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte eine Rücklaufquote von durchgängig mindestens 50%. 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 sind die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren. Von Behandlungszyklen 22 bis 34 lagen Daten von lediglich fünf oder weniger 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 4-141 (Anhang) bis Tabelle 4-148 (Anhang)
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-140 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-149 (Anhang) bis Tabelle 4-156 (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 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 4-157 (Anhang) bis Tabelle 4-164 (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 4-165 (Anhang) bis Tabelle 4-172 (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 zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinische relevante Symptomlast (Angaben als Mittelwert [STD]) gemäß den nach Giesinger et al. 2020 beschriebenen Grenzwerten für den EORTC QLQ-C30 [4]: Schmerzen (39,9 [35,81]), Übelkeit und Erbrechen (13,7 [20,81]) sowie Diarrhö (22,6 [30,16]) (siehe Anhang 4-I).

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

Für die Symptomskala Fatigue berichteten 9 Patienten (32,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung, 7 Patienten (25,0%) berichteten eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (Tabelle 4-60).

Im Zeitverlauf hatten über die meisten Behandlungszyklen annähernd 60% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Dabei war der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung immer höher als der der Patienten mit stabilem Status (Abbildung 4-6).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich Schwankungen des Scores, mit einer Reduktion der Fatigue insbesondere zu Beginn des Behandlungsverlaufs. Zum Behandlungszyklus 19 und zur Visite zum Ende der Behandlung zeigte sich dagegen eine leichte Zunahme des Scores. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (67,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,91; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

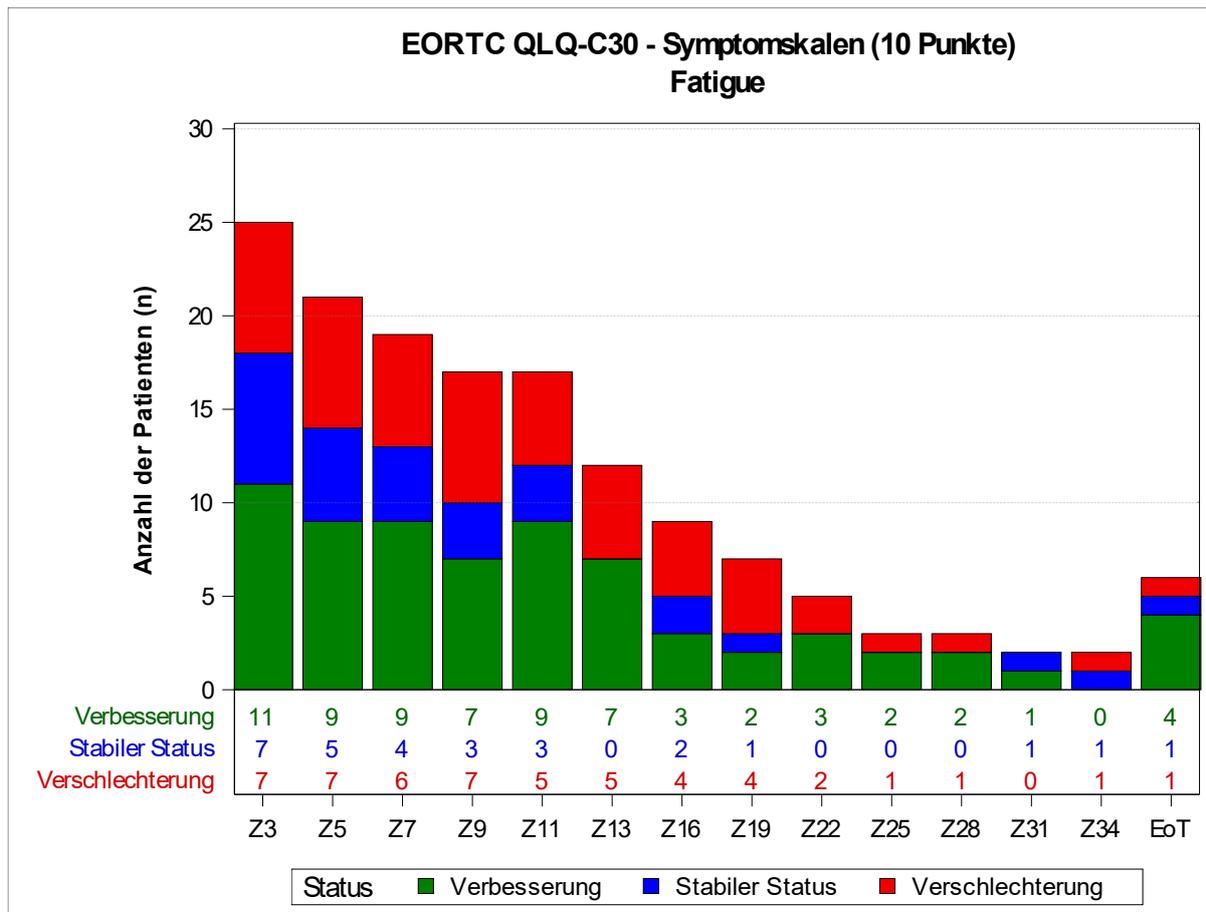


Abbildung 4-6: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

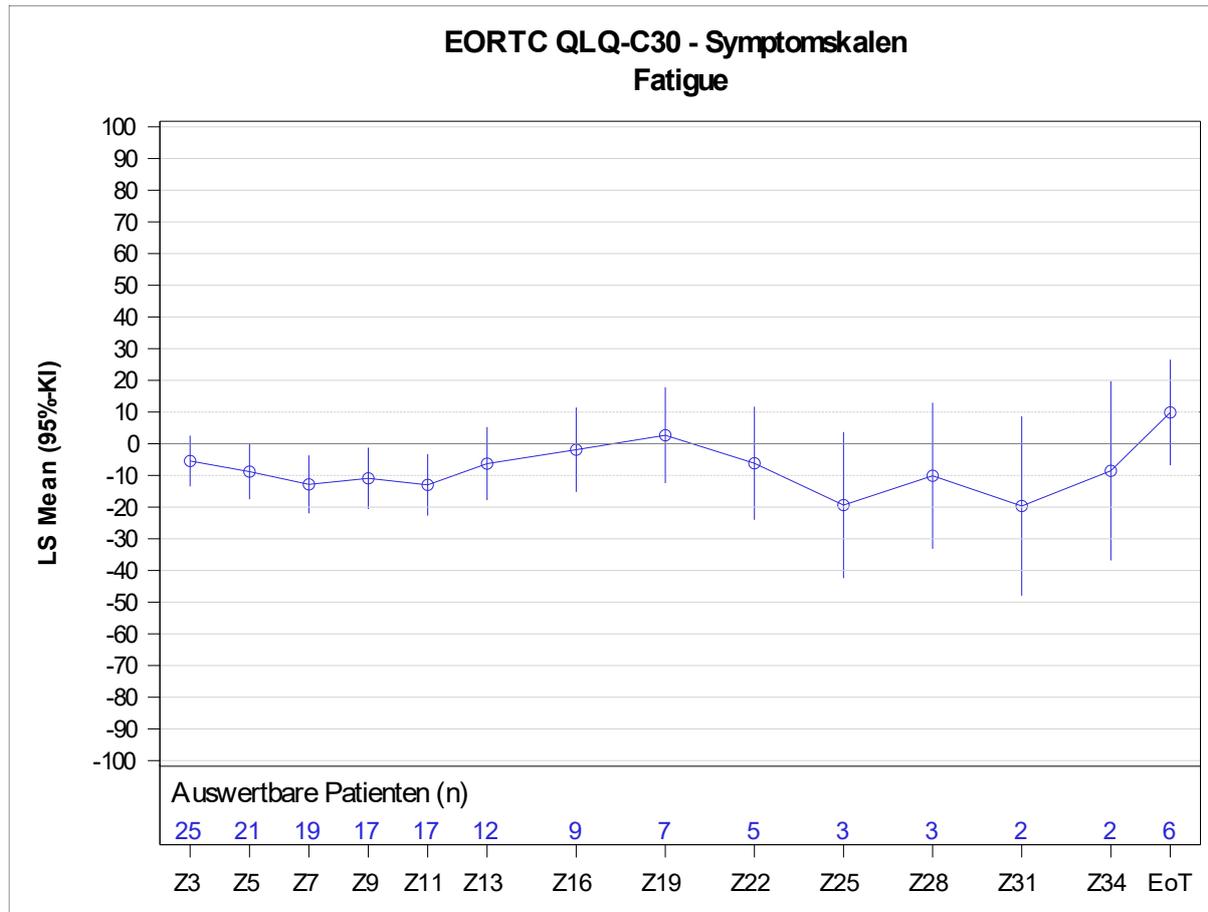


Abbildung 4-7: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Schmerzen berichteten 10 Patienten (35,7%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu nur 2 Patienten (7,1%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-61).

Im Zeitverlauf hatten über die meisten Behandlungszyklen mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-8).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich mit Ausnahme der Visite zum Ende der Behandlung zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Schmerzen. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (64,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

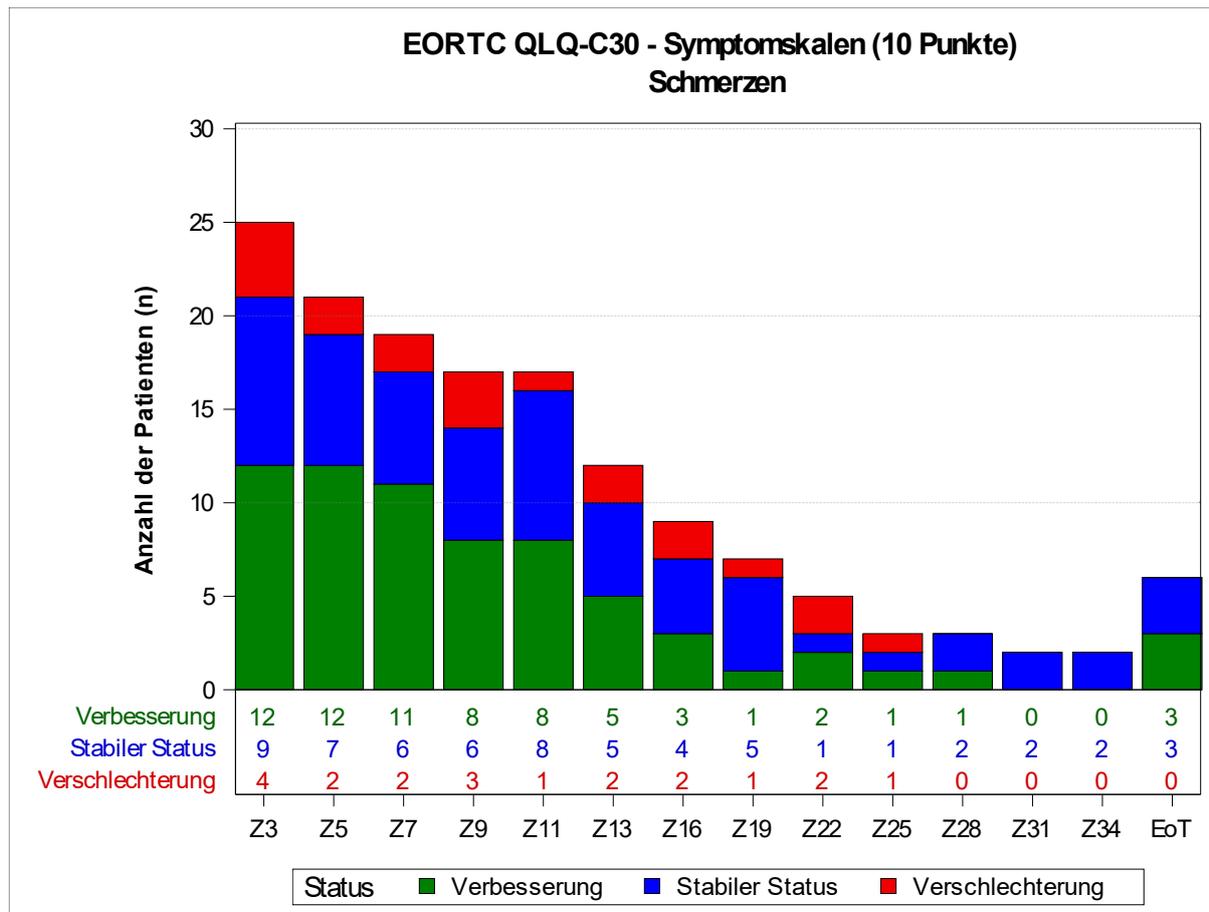


Abbildung 4-8: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

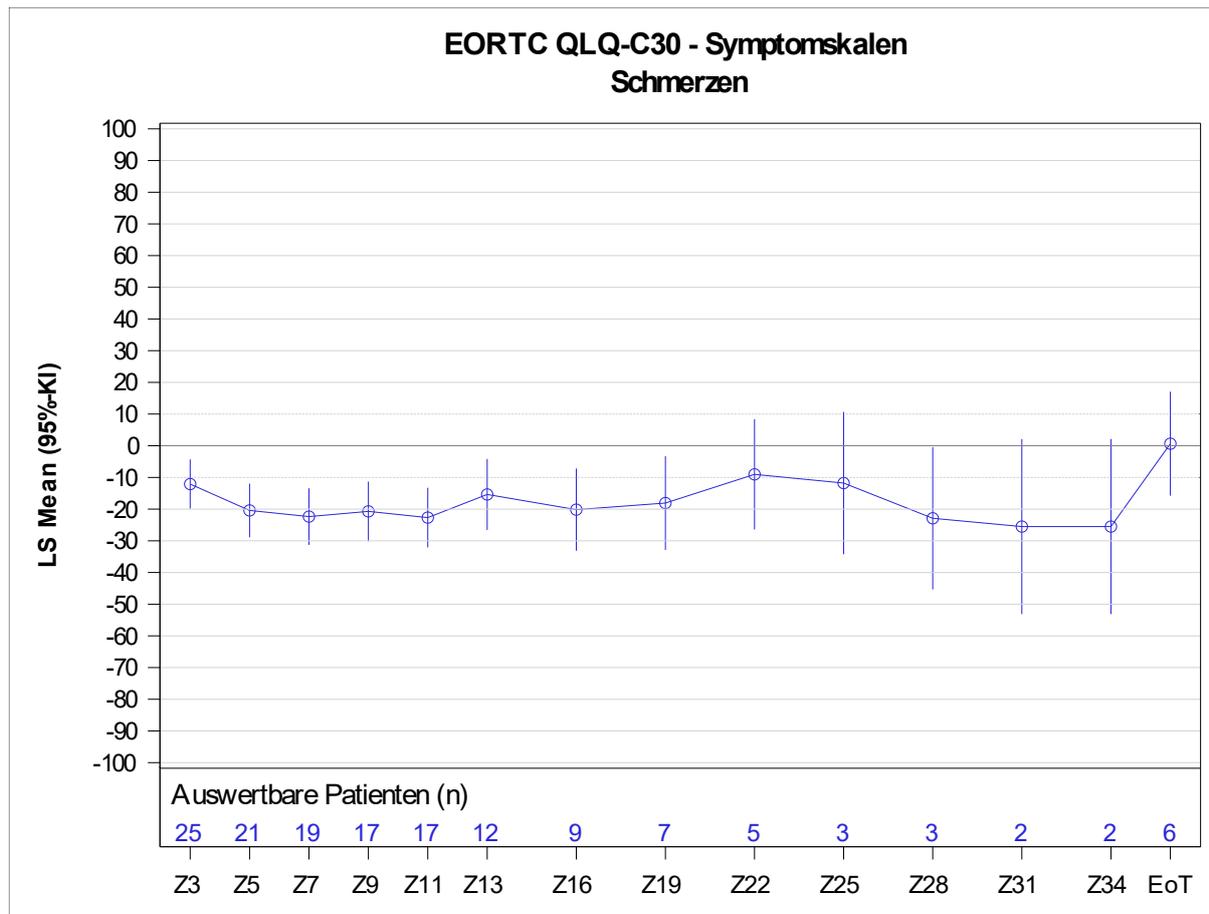


Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; Z: Zyklus.

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.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichteten 6 Patienten (21,4%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu nur einem Patienten (3,6%), welcher eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-62).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen mehr als 70% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. In der Hälfte aller Behandlungszyklen zeigte kein Patient eine klinisch relevante Verschlechterung, in den restlichen Zyklen lag der Anteil deutlich unter dem der Patienten mit Verbesserung oder stabilem Status (Abbildung 4-10).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine leichte Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen, wobei jedoch für die Behandlungszyklen 22 bis 34 lediglich Daten für fünf oder weniger Patienten vorliegen (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	22 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (96,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [17,38; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

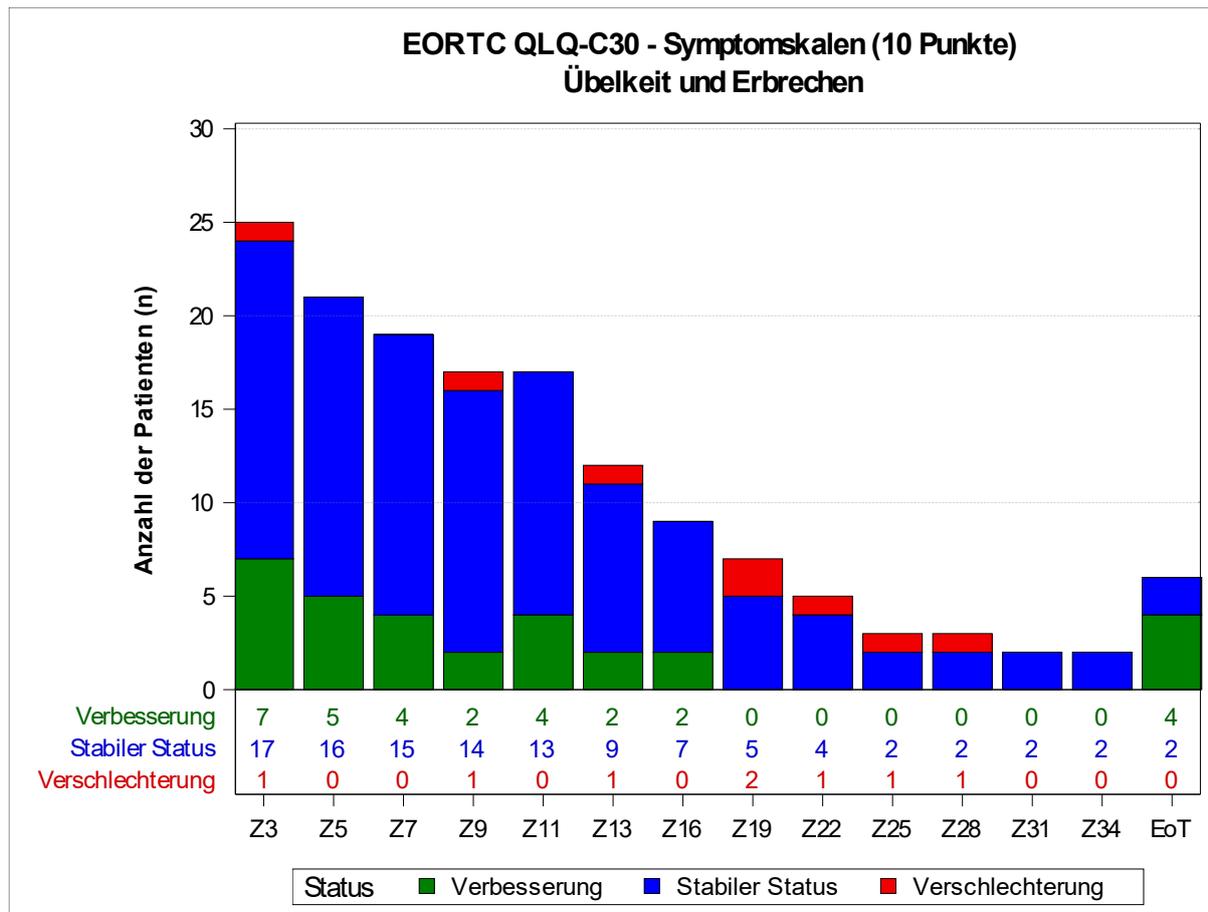


Abbildung 4-10: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

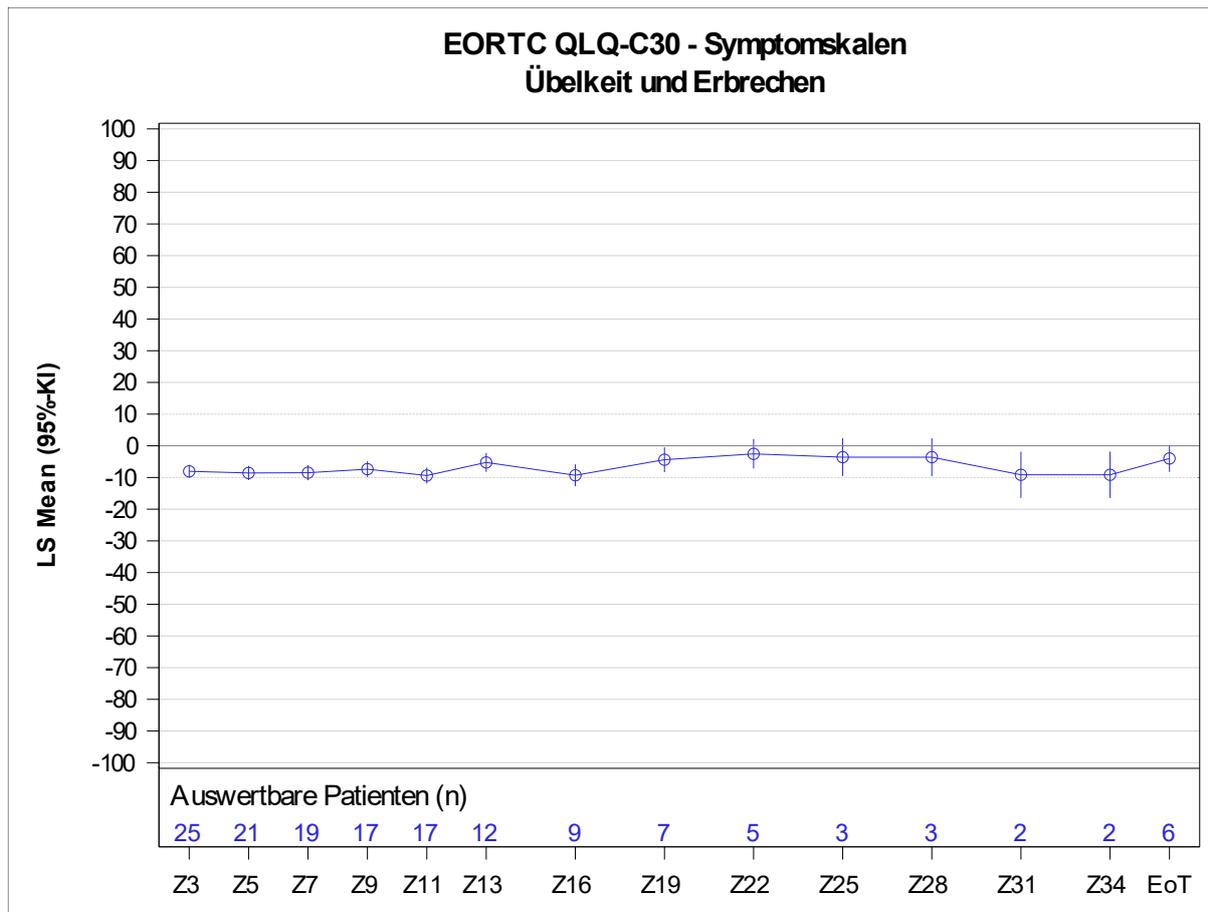


Abbildung 4-11: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Dyspnoe berichteten 4 Patienten (14,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu einem Patienten (3,6%), welcher eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-63).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen, außer zu Zyklus 16, mehr als 80% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. In der Hälfte aller Behandlungszyklen zeigte kein Patient eine klinisch relevante Verschlechterung, in den restlichen Zyklen lag der Anteil von Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung deutlich unter dem der Patienten mit Verbesserung oder stabilem Status (Abbildung 4-12).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich leichte Schwankungen des Scores für die Symptomskala Dyspnoe im Behandlungsverlauf. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (96,4)
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 (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

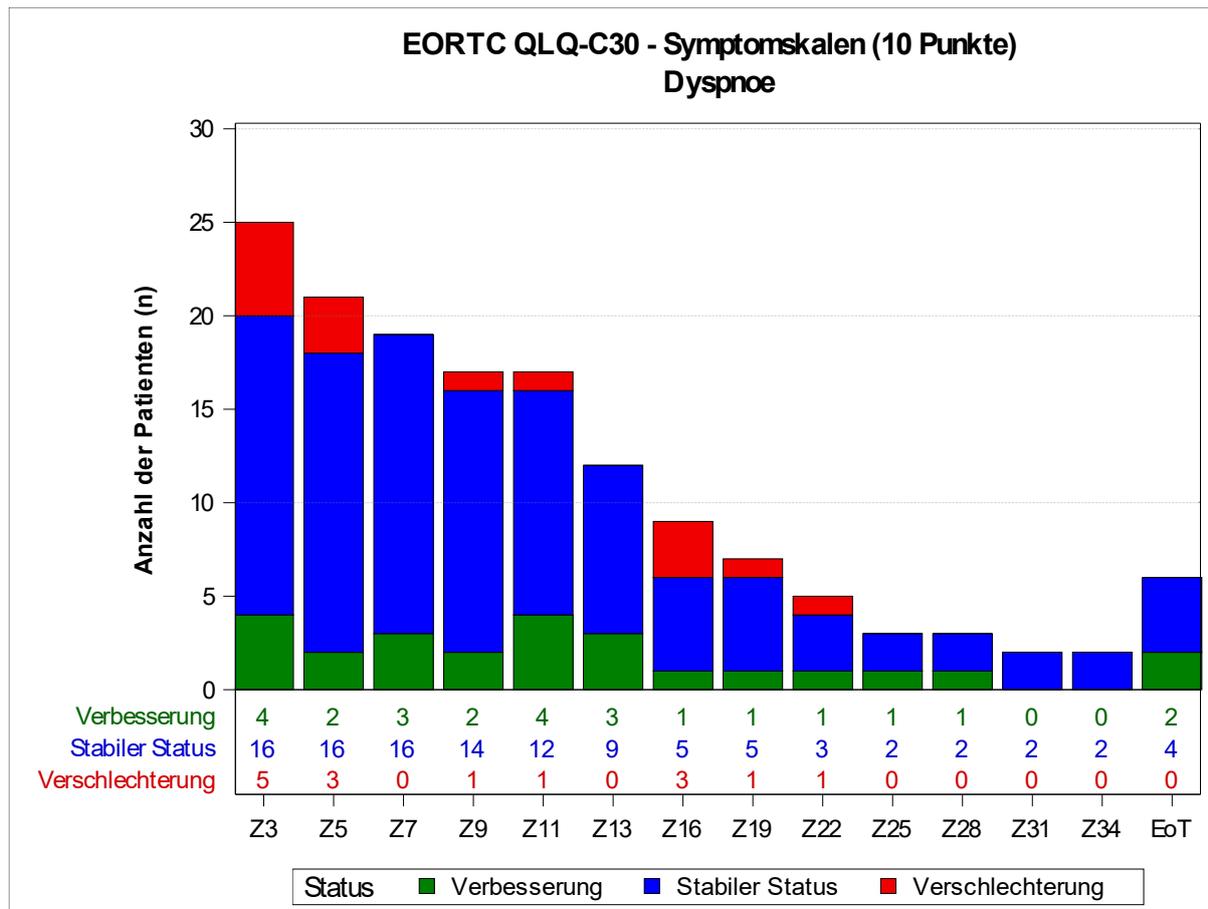


Abbildung 4-12: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

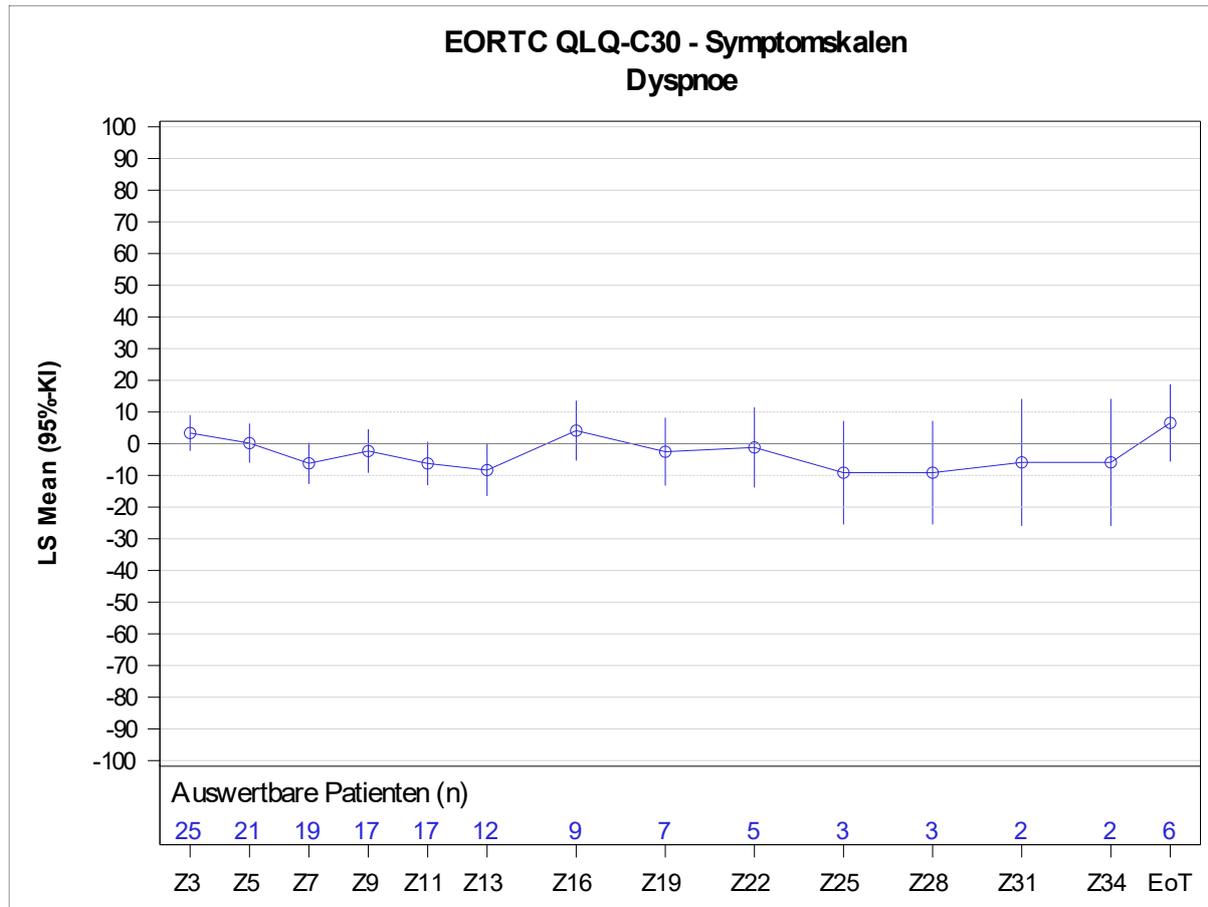


Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichteten 6 Patienten (21,4%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 3 Patienten (10,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-64).

Im Zeitverlauf hatten über die meisten Behandlungszyklen mehr als 80% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-14).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich bis Behandlungszyklus 19 eine Reduktion des Scores und damit eine leichte Verbesserung der Schlaflosigkeit. Für die ab Zyklus 22 auftretende Zunahme des Scores kann aufgrund der niedrigen Patientenzahlen eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	22 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,30; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (10,7)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (89,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,38; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

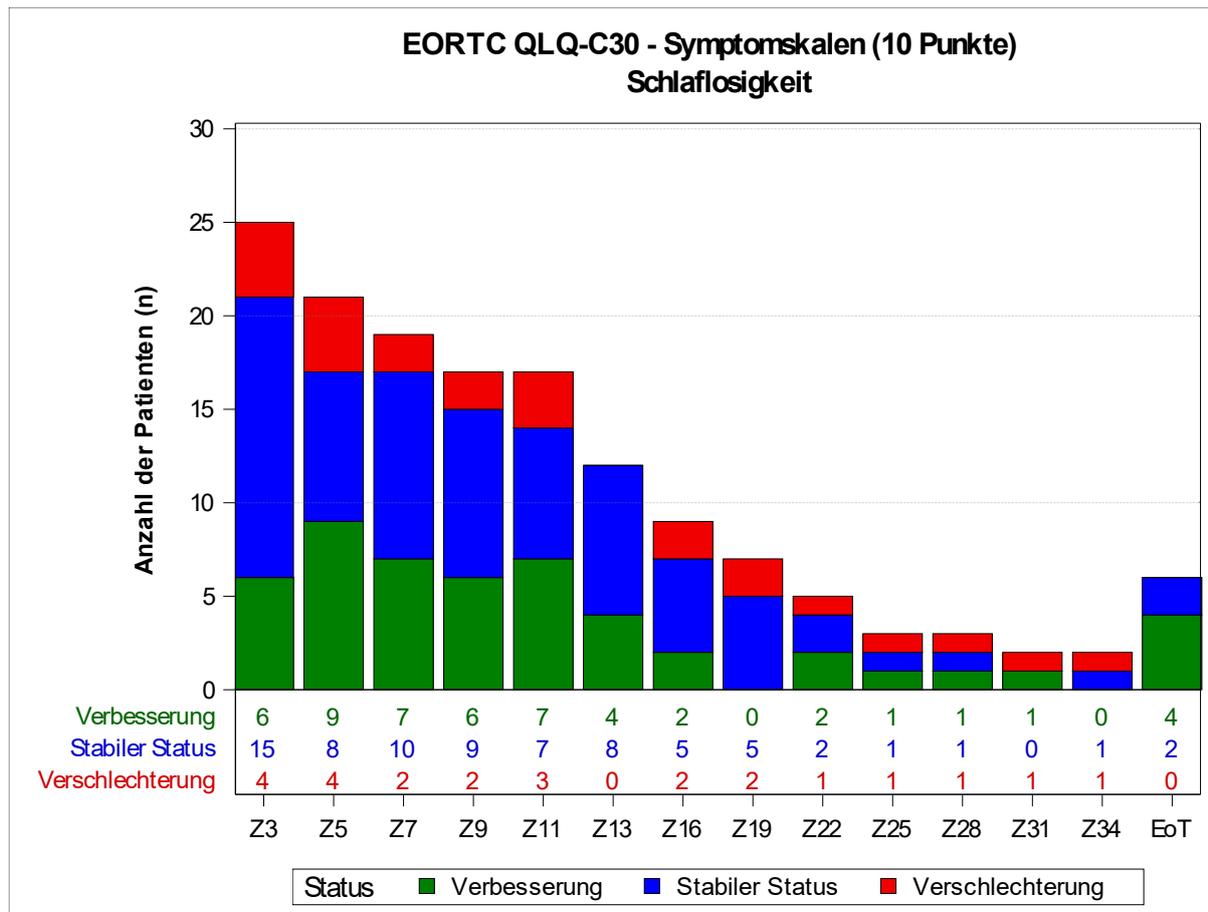


Abbildung 4-14: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

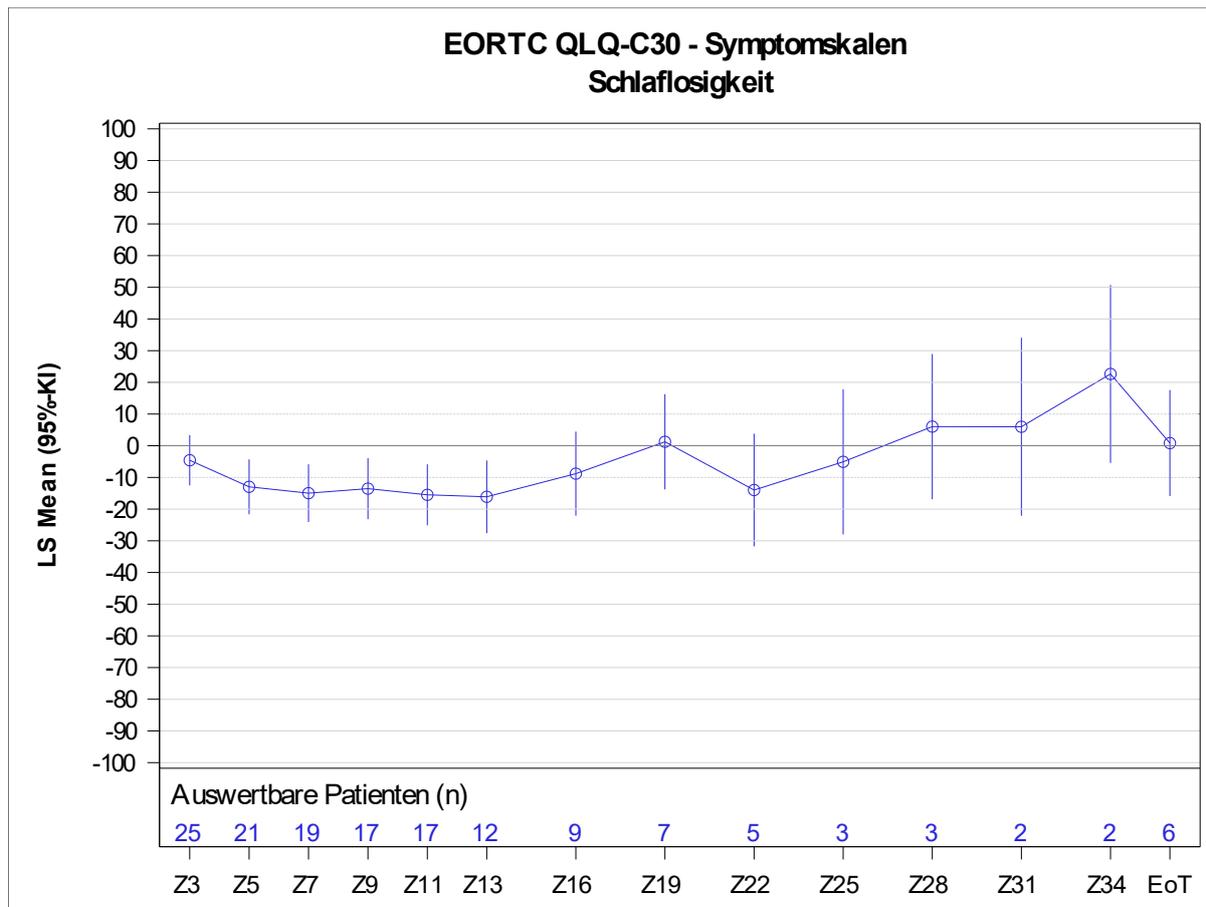


Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Appetitverlust berichteten 11 Patienten (39,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung. Kein Patient berichtete eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (Tabelle 4-65).

Im Zeitverlauf zeigte über die meisten Behandlungszyklen hinweg maximal ein Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, die anderen Patienten hatten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-16).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, eine deutliche Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung des Appetitverlustes. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (39,3)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (60,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	28 (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 (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

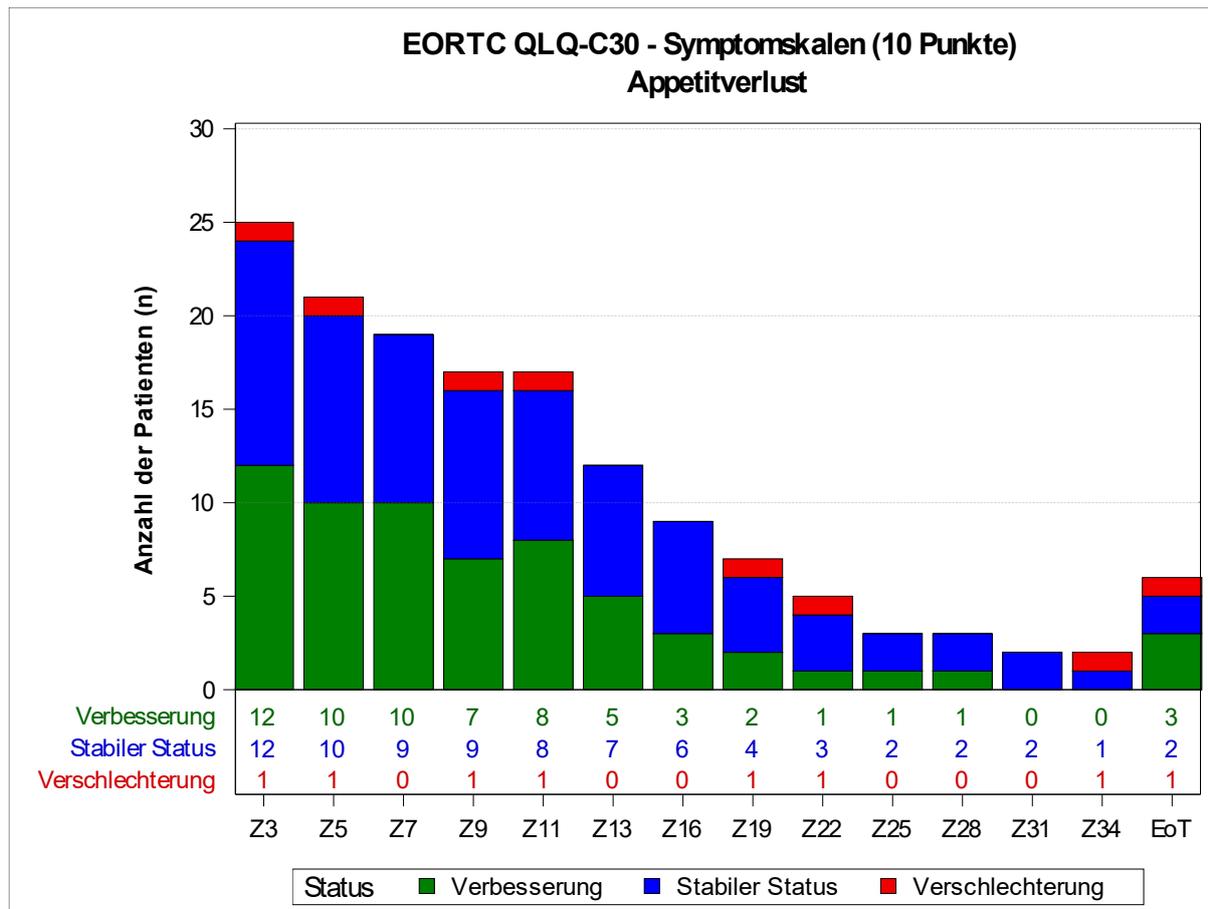


Abbildung 4-16: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

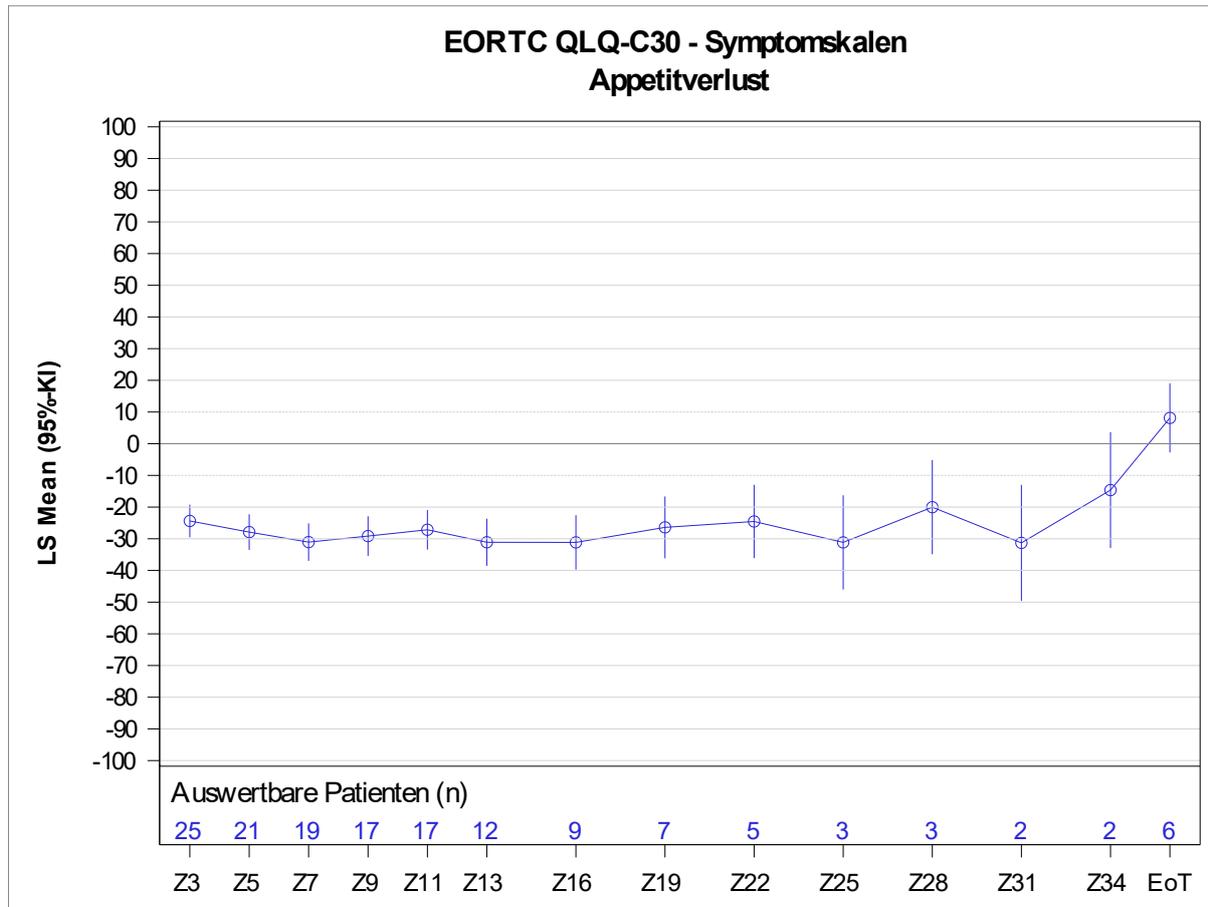


Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Verstopfung berichteten 8 Patienten (28,6%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu nur einem Patienten (3,6%), welcher eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-66).

Im Zeitverlauf zeigte über die meisten Behandlungszyklen hinweg maximal ein Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, die anderen Patienten hatten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. (Abbildung 4-18).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine Reduktion des Scores und damit eine Verbesserung der Verstopfung. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (96,4)
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 (Minimally Important Difference; 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

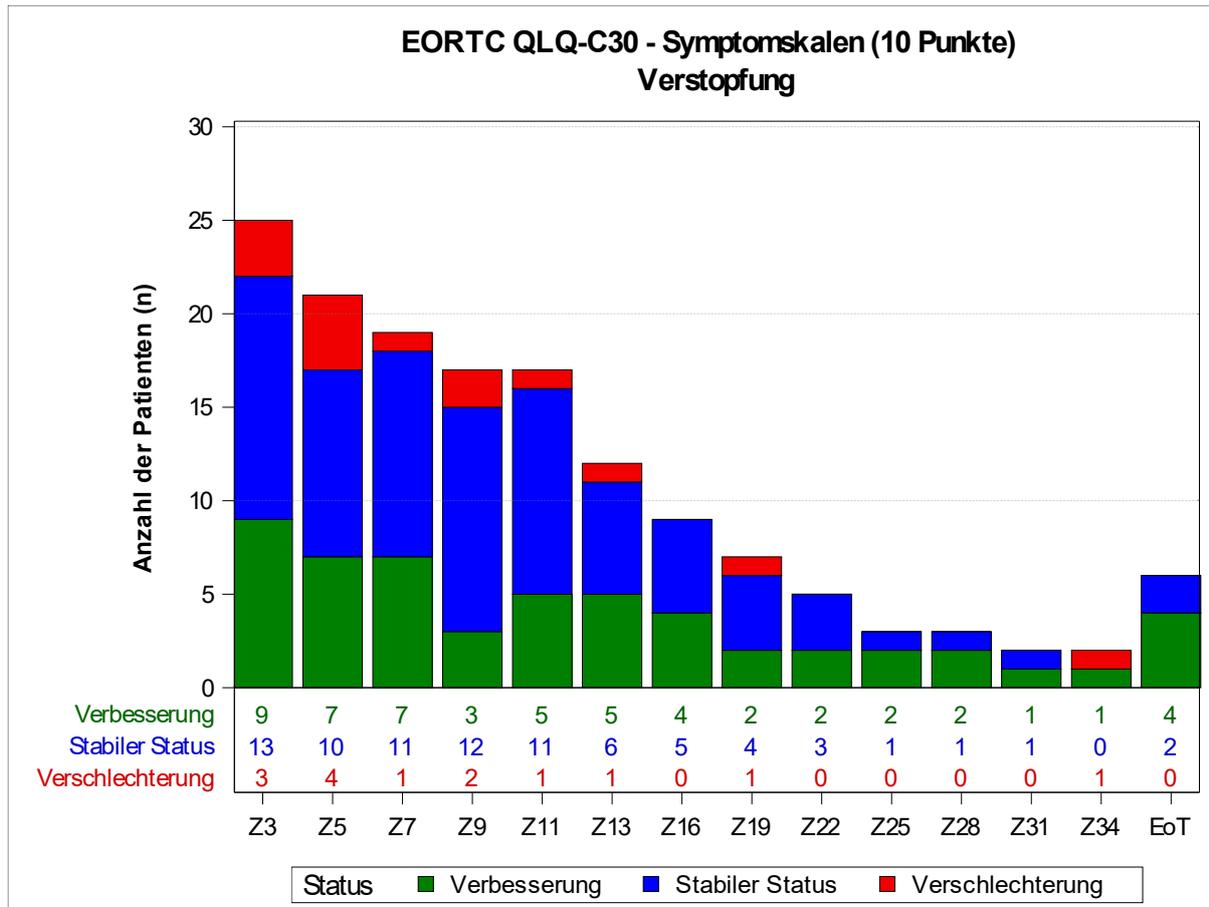


Abbildung 4-18: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

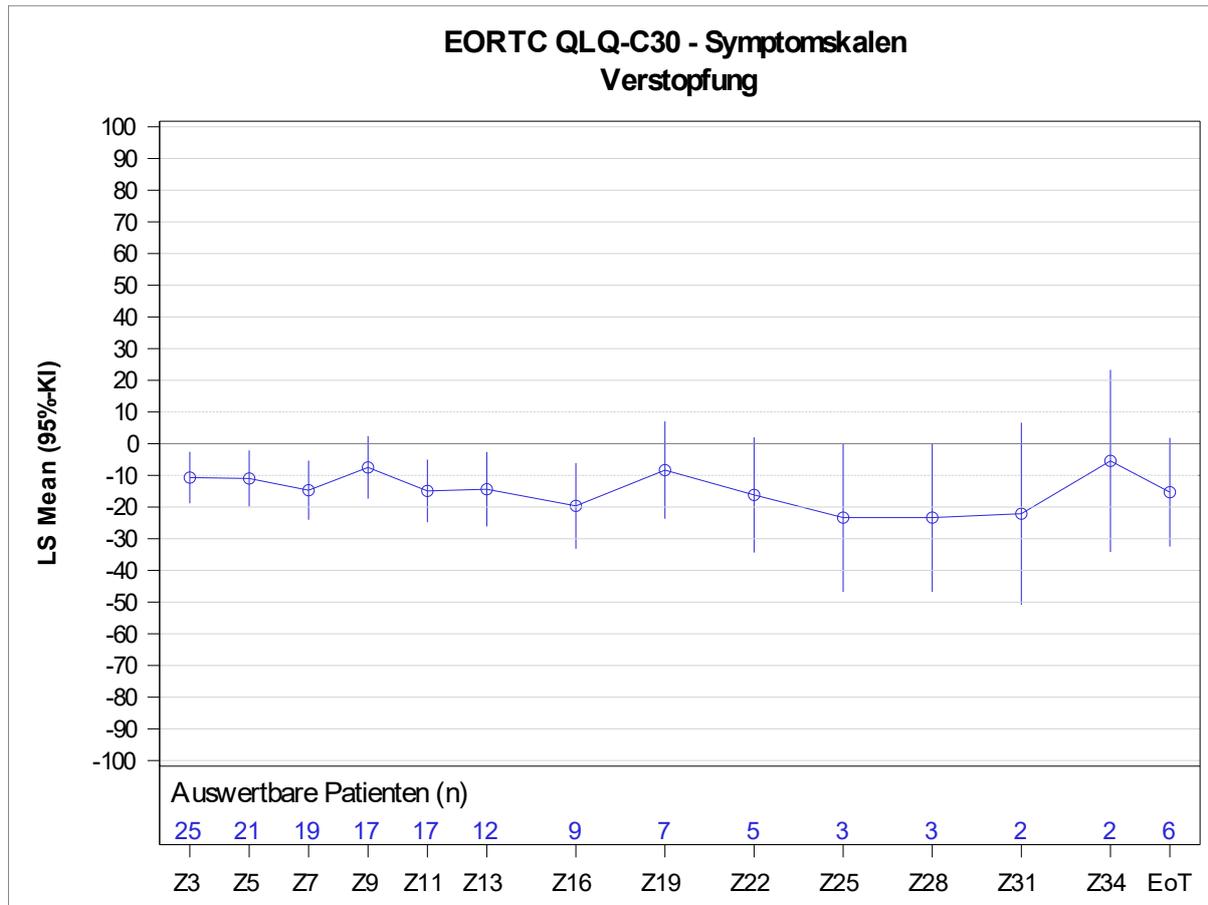


Abbildung 4-19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Symptomskala Diarrhö berichteten 2 Patienten (7,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 2 Patienten (7,1%) eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (Tabelle 4-67).

Im Zeitverlauf zeigten über die meisten Behandlungszyklen mindestens 70% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-20).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich Schwankungen zwischen einer Reduktion und einer Zunahme des Scores für Diarrhö. Es war keine klinisch relevante Verschlechterung der Diarrhö im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

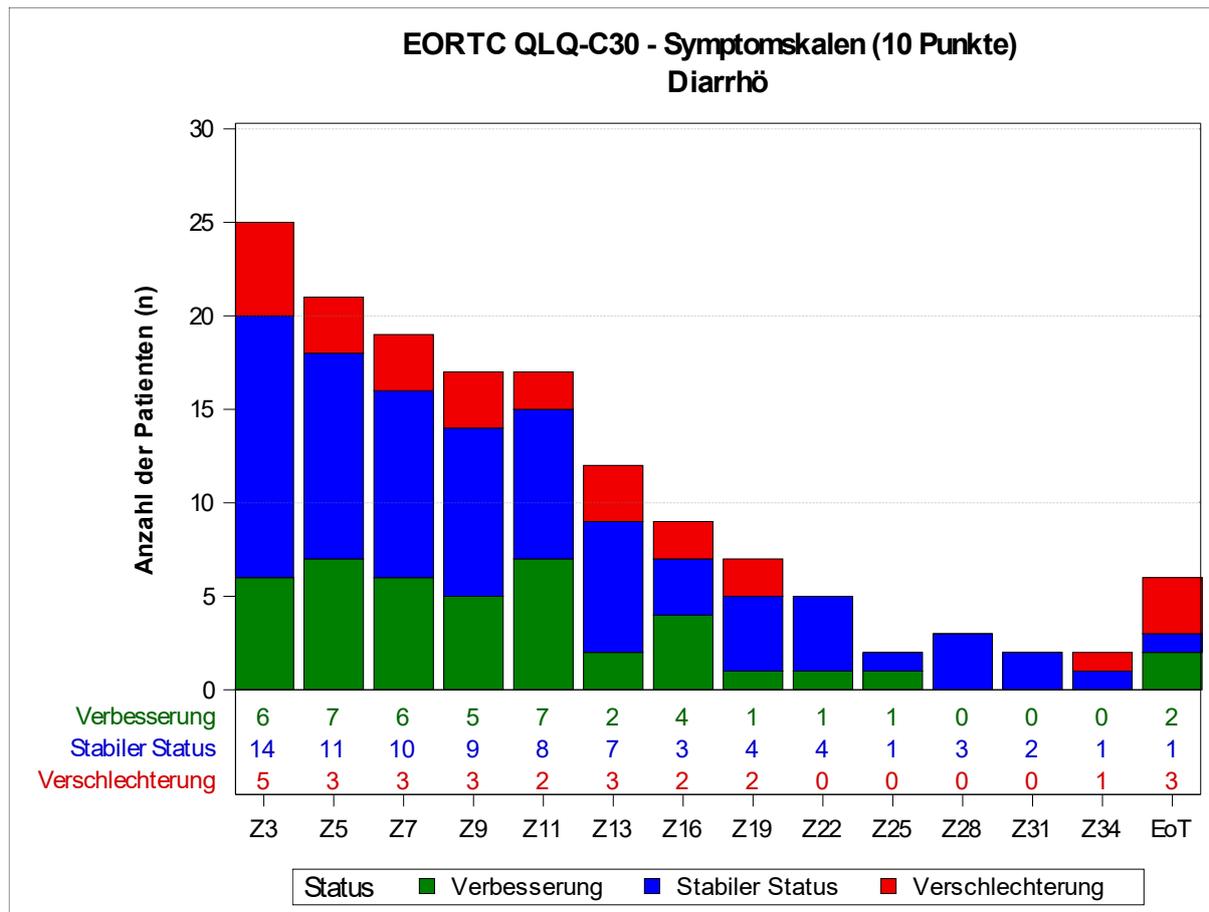


Abbildung 4-20: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

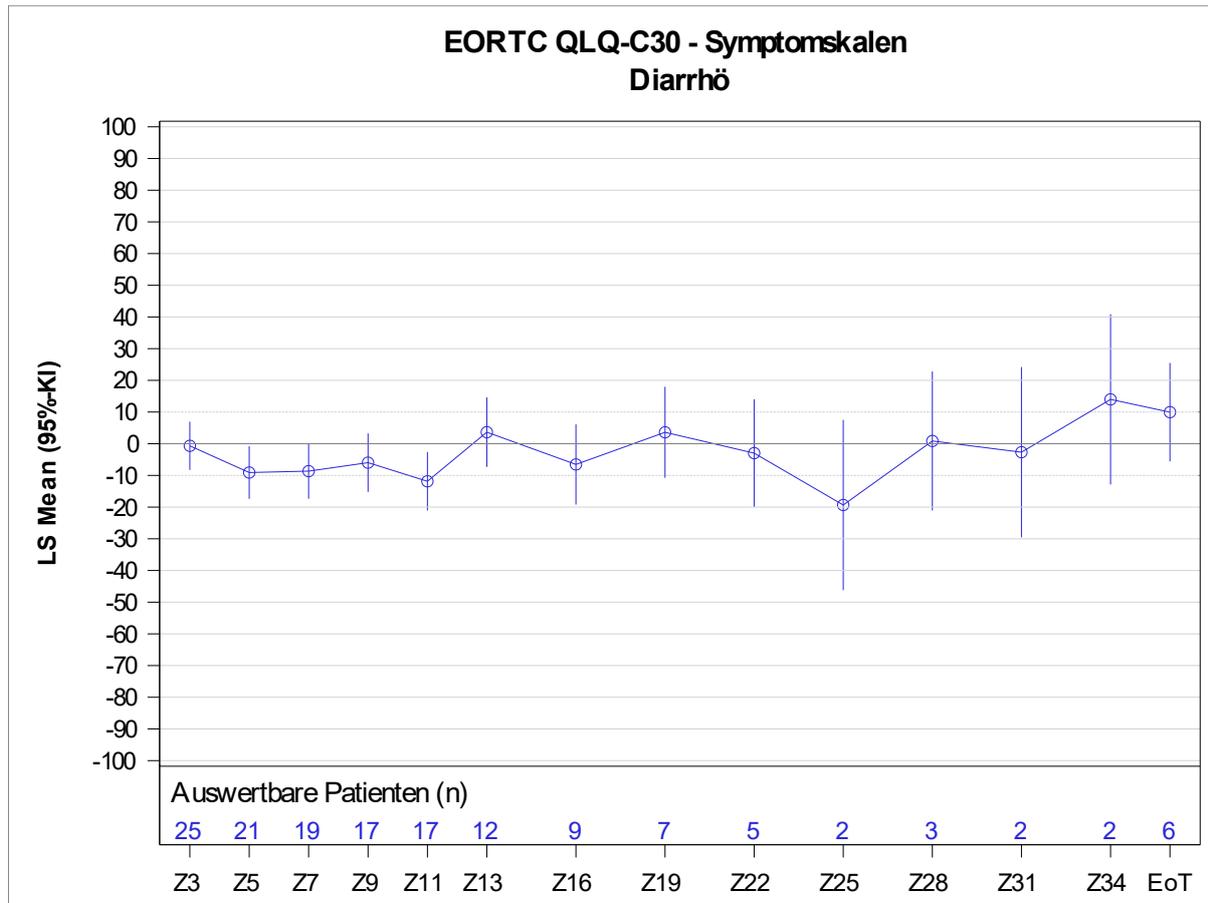


Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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 QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measurement</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
<p>ITT: Intention to treat a: Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. b: Auf eine Einschätzung 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 sechs 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 4-173 (Anhang) bis Tabelle 4-178 (Anhang)
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-140 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-179 (Anhang) bis Tabelle 4-184 (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 4-185 (Anhang) bis Tabelle 4-190 (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 4-191 (Anhang) bis Tabelle 4-196 (Anhang)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30	

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zu Baseline

Zu Baseline zeigte sich lediglich für die Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 eine klinisch relevante Beeinträchtigung (MW [SD]: =76,4 [22,62], Tabelle 4-174 (Anhang)) gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger et al. 2020 [4].

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

Für die Skala des globalen Gesundheitsstatus berichteten 8 Patienten (28,6%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber nur einem Patienten (3,6%), welcher eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-71).

Im Zeitverlauf hatten über die meisten Behandlungszyklen mehr als 70% der Patienten eine Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-22).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich für die meisten Behandlungszyklen eine Zunahme des Scores und damit eine leichte Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (96,4)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

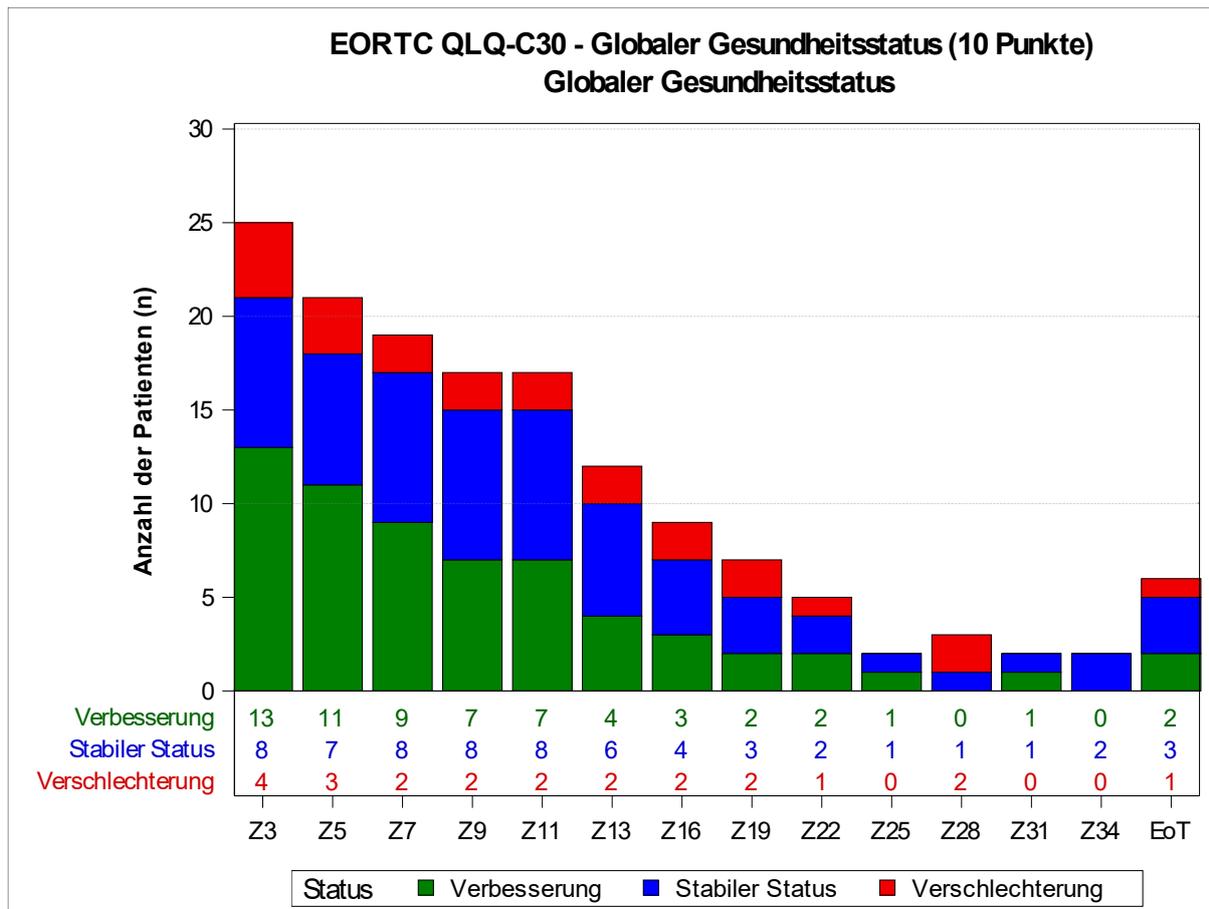


Abbildung 4-22: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

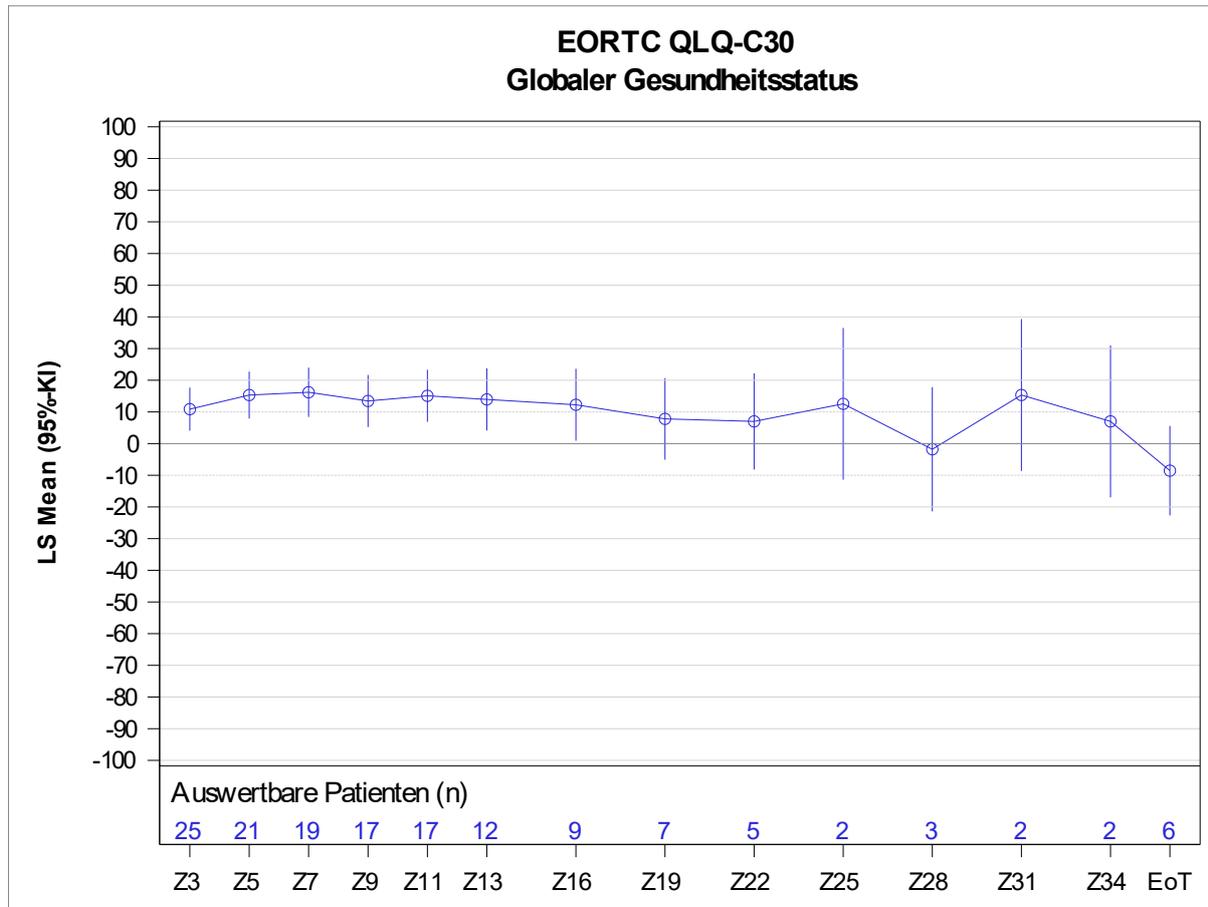


Abbildung 4-23: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Skala der physischen Funktion berichteten acht Patienten (28,6%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu zwei Patienten (7,1%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-72).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen weniger als ein Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, die anderen Patienten hatten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-24).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu jedem Zeitpunkt, außer zur Visite zum Ende der Behandlung eine Zunahme des Scores der physischen Funktion. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,94; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [17,38; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

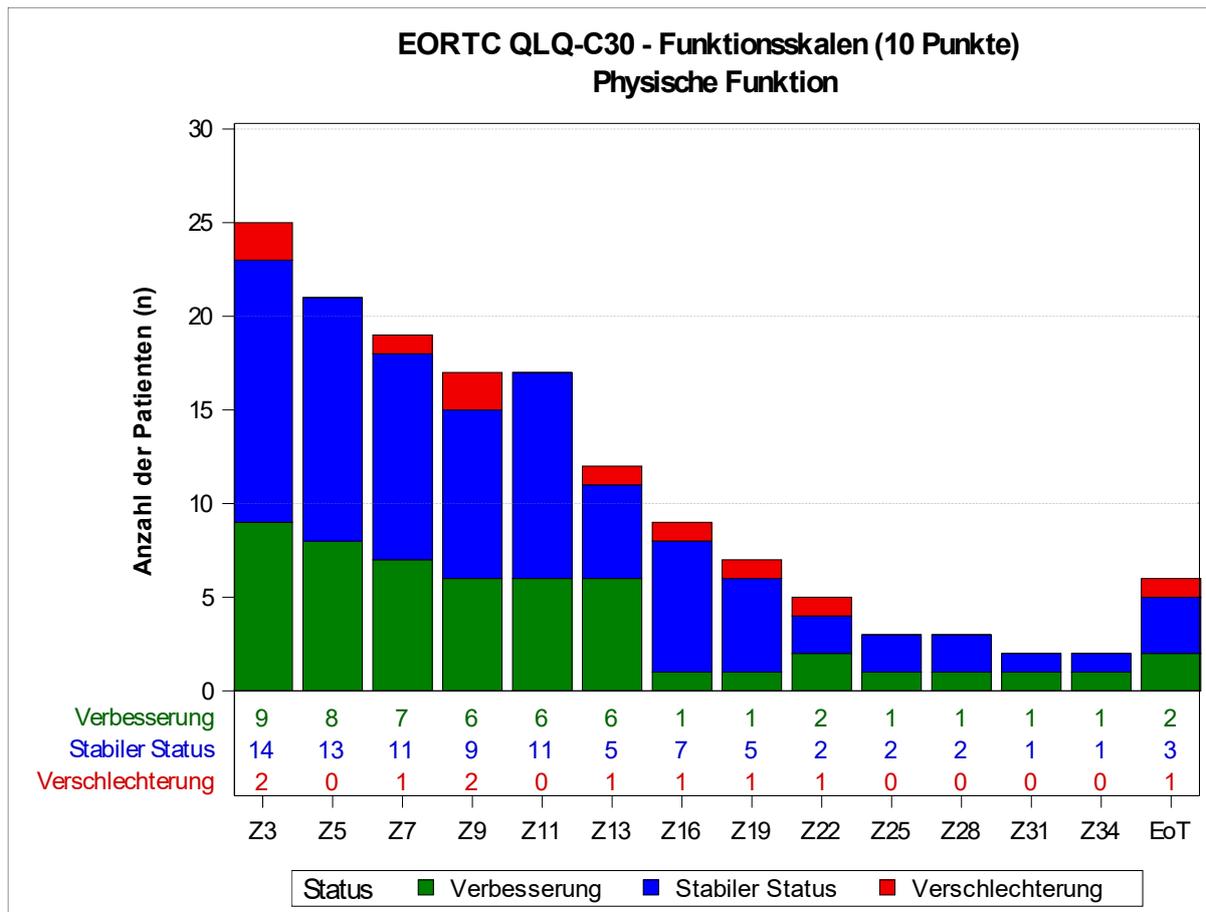


Abbildung 4-24: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

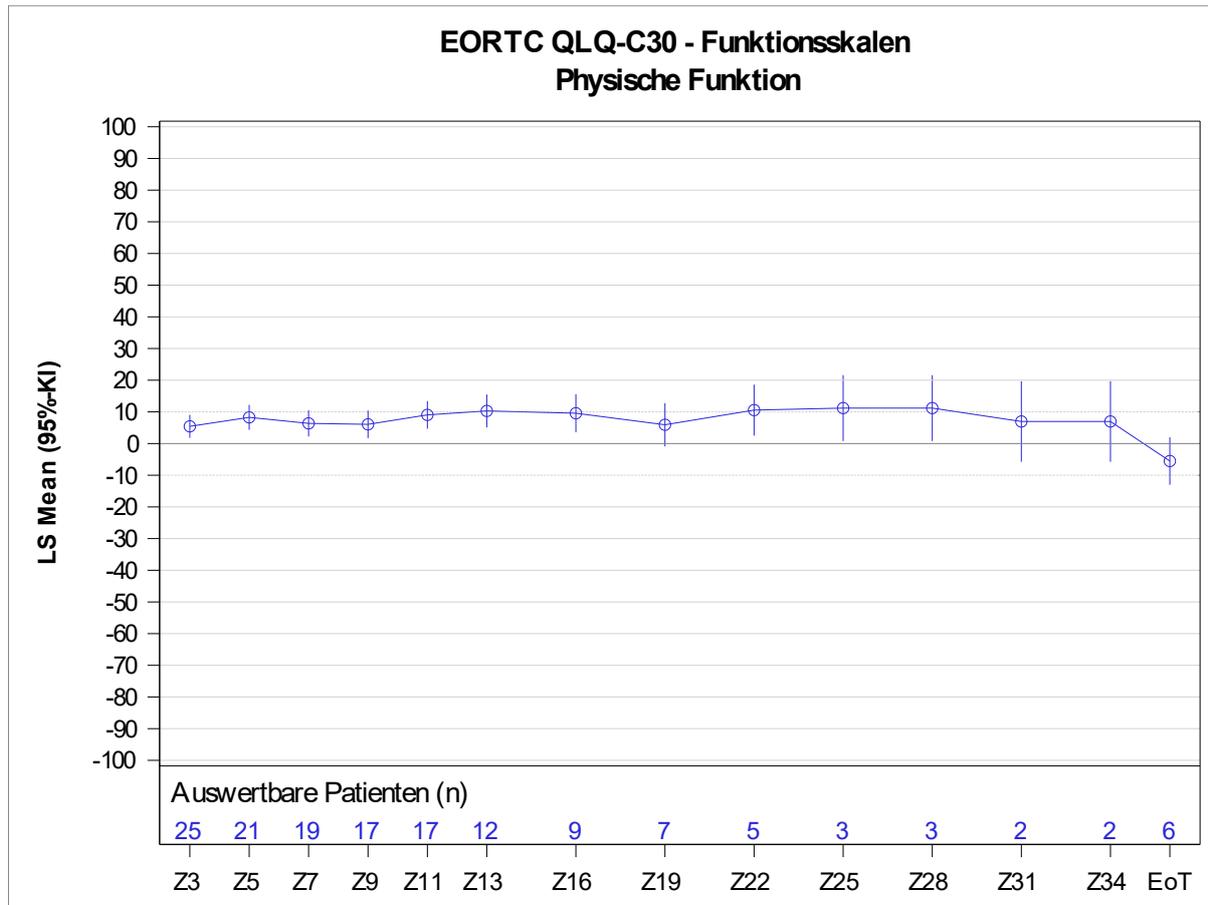


Abbildung 4-25: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Skala der emotionalen Funktion berichteten vier Patienten (14,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung gegenüber drei Patienten (10,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-73).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen weniger als ein Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, die anderen Patienten hatten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-26).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich für alle Zyklen, außer zu Zyklus 16 und 19, eine leichte Zunahme des Scores. Zwischen den Behandlungszyklen 22 und 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (10,7)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (89,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

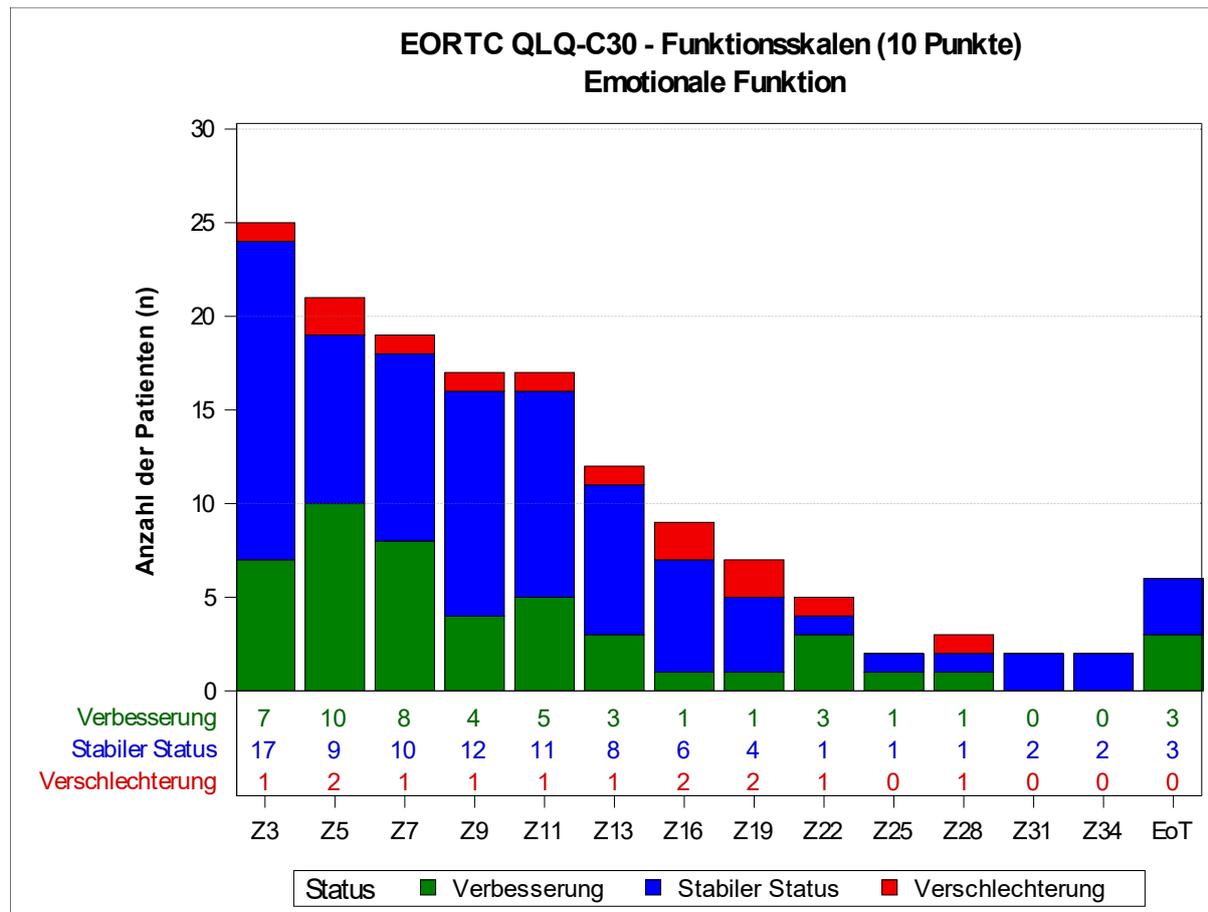


Abbildung 4-26: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

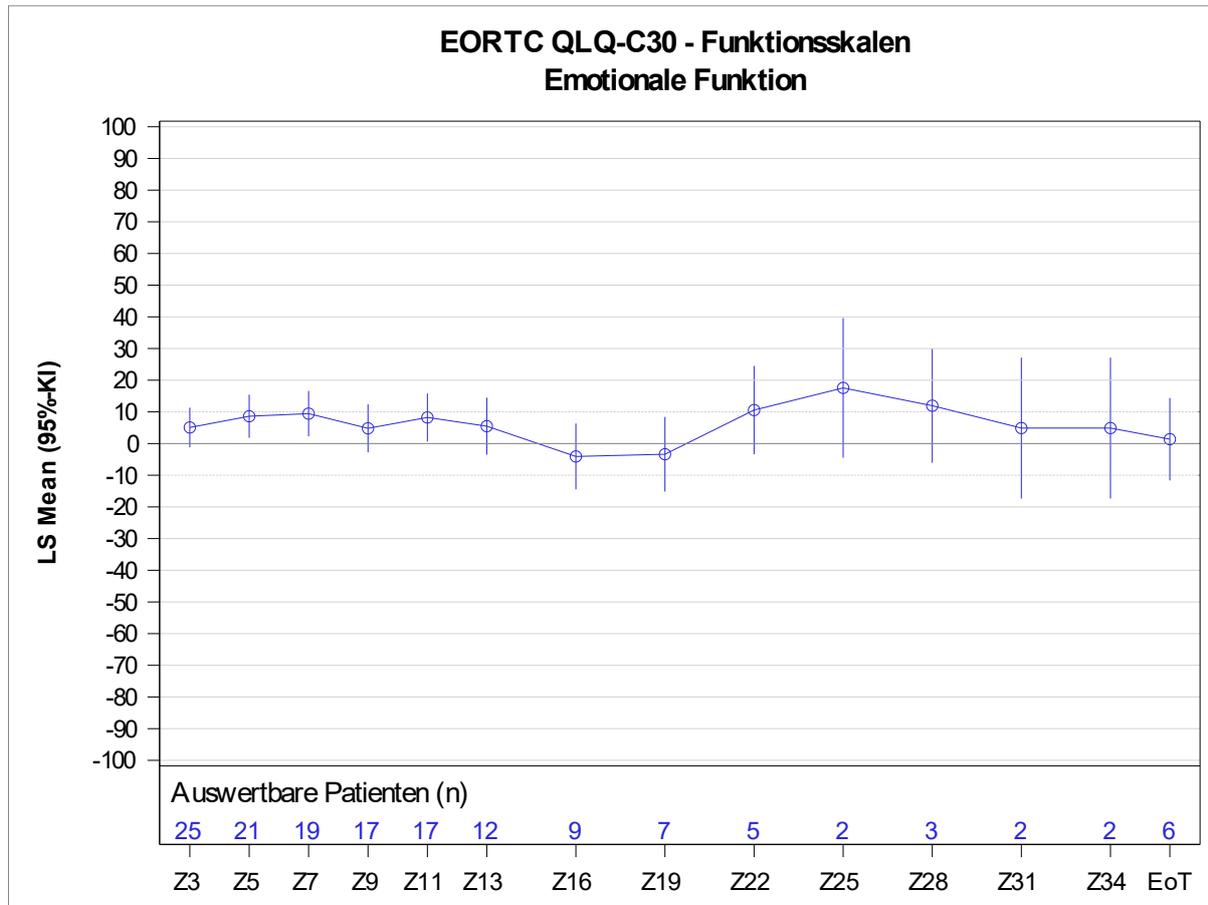


Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Skala der Rollenfunktion berichteten sieben Patienten (25,0%) über eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu nur einem Patienten (3,6%), welcher über eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-74).

Im Zeitverlauf hatten über die meisten Behandlungszyklen hinweg weniger als ein Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, die anderen Patienten hatten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-28).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich zu den meisten Zeitpunkten eine Zunahme des Scores. Dabei schwankten die Scores teils, jedoch lag mit Ausnahme von Zyklus 19 und der Visite zum Ende der Behandlung tendenziell eine Verbesserung der Rollenfunktion vor. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger 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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [15,18; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (96,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [17,38; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

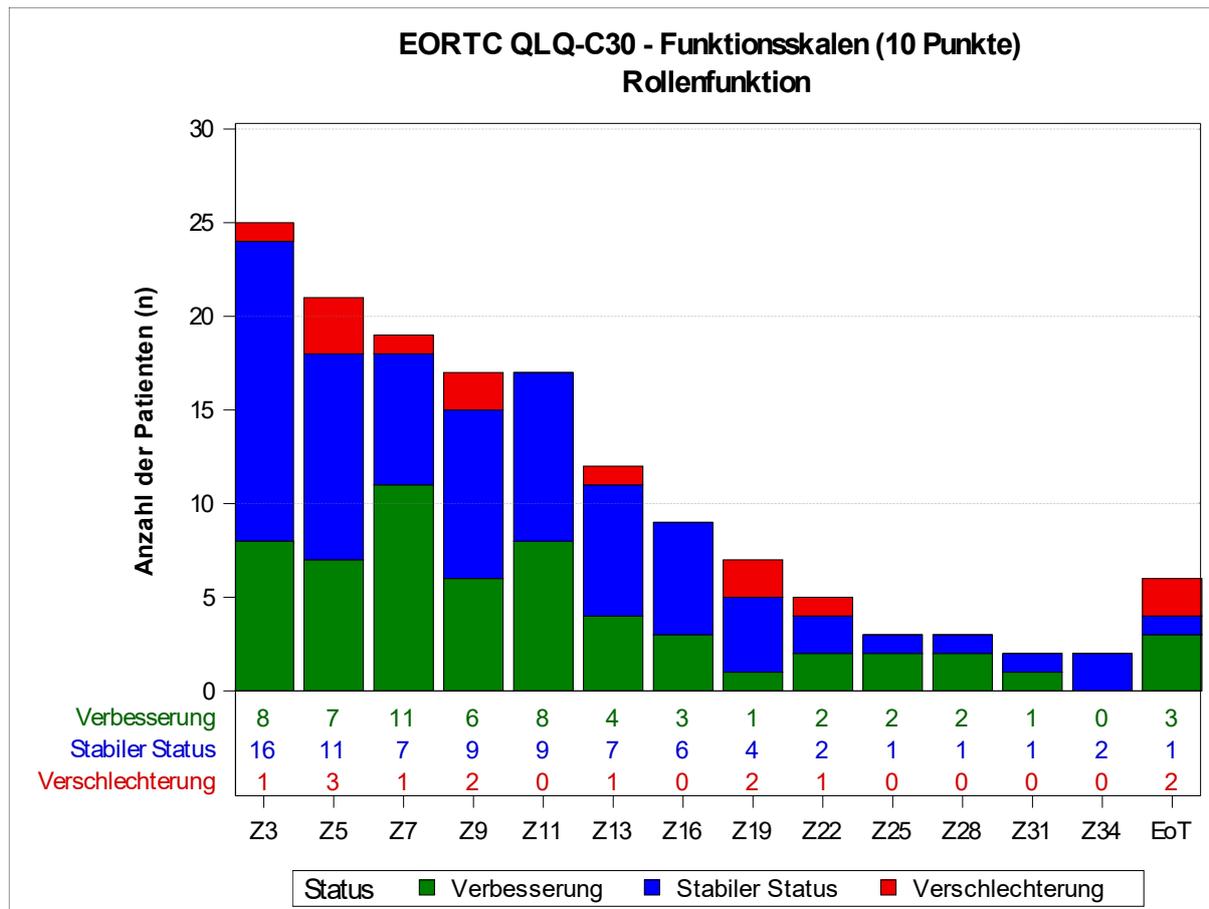


Abbildung 4-28: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

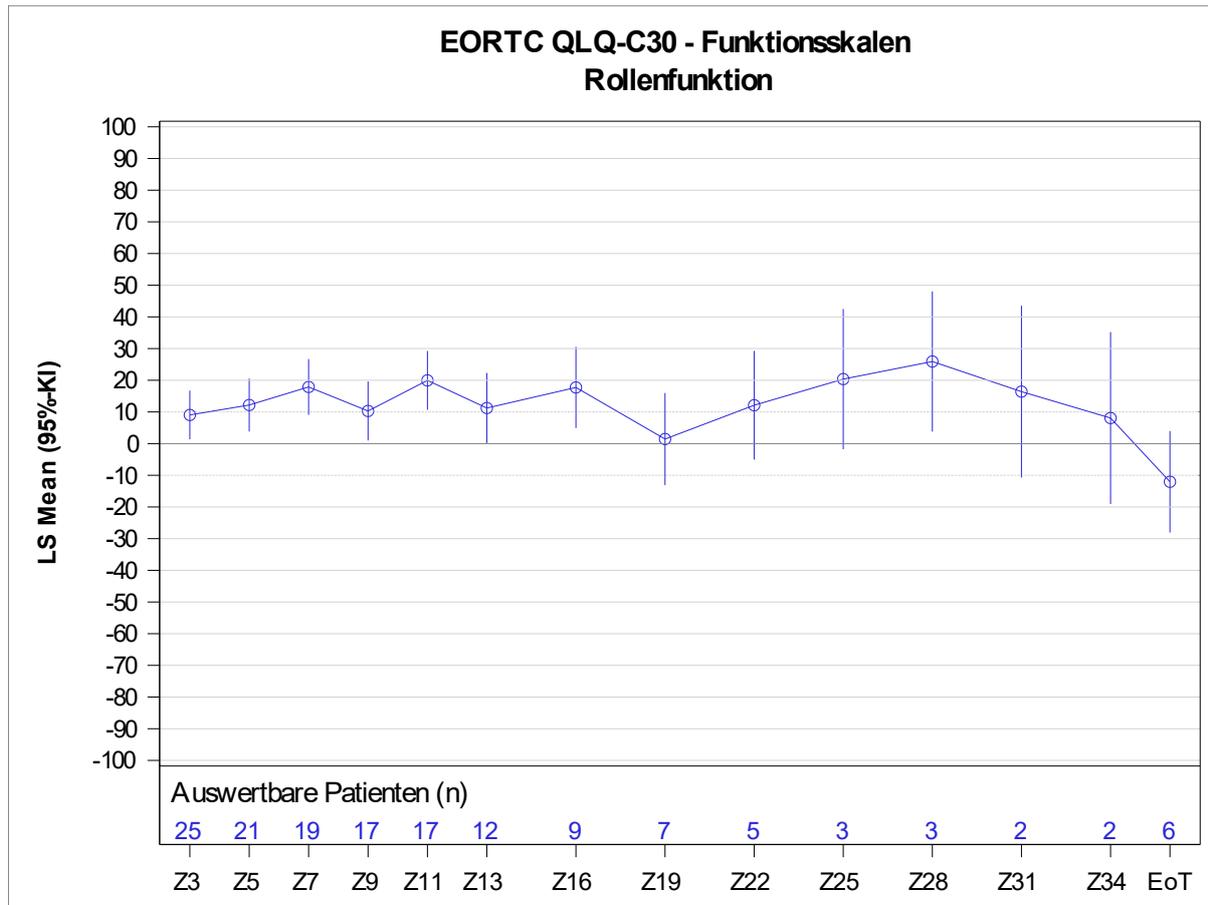


Abbildung 4-29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Skala der kognitiven Funktion berichteten sechs Patienten (21,4%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu nur einem Patienten (3,6%), welcher eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichtete (Tabelle 4-75).

Im Zeitverlauf hatten über die meisten Behandlungszyklen mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline (Abbildung 4-30).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten sich kaum Veränderungen des Scores über den Behandlungsverlauf. Ab Behandlungszyklen 22 bis 34 liegen lediglich Daten für fünf oder weniger Patienten vor (Abbildung 4-31 und Tabelle 4-58).

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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	22 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [20,73; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (3,6)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (96,4)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

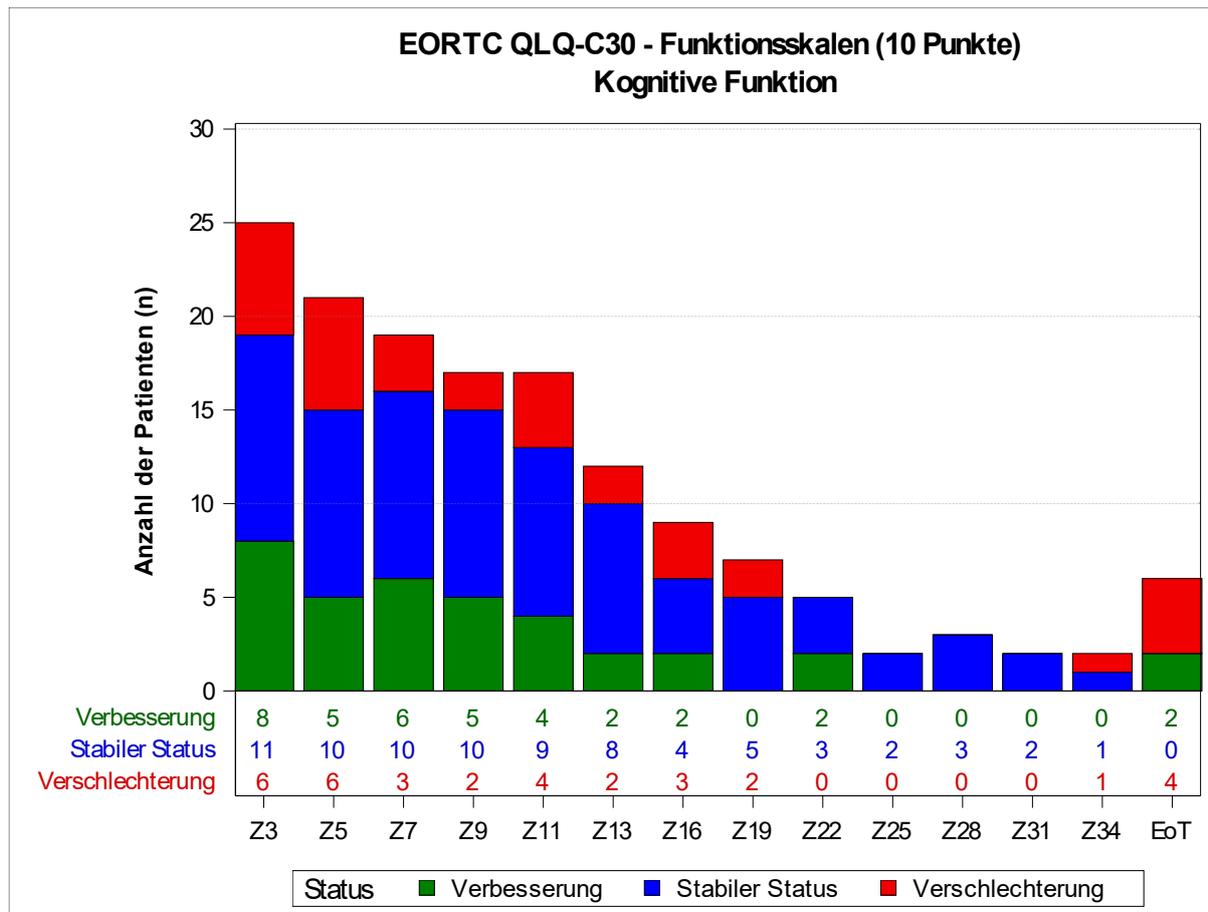


Abbildung 4-30: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

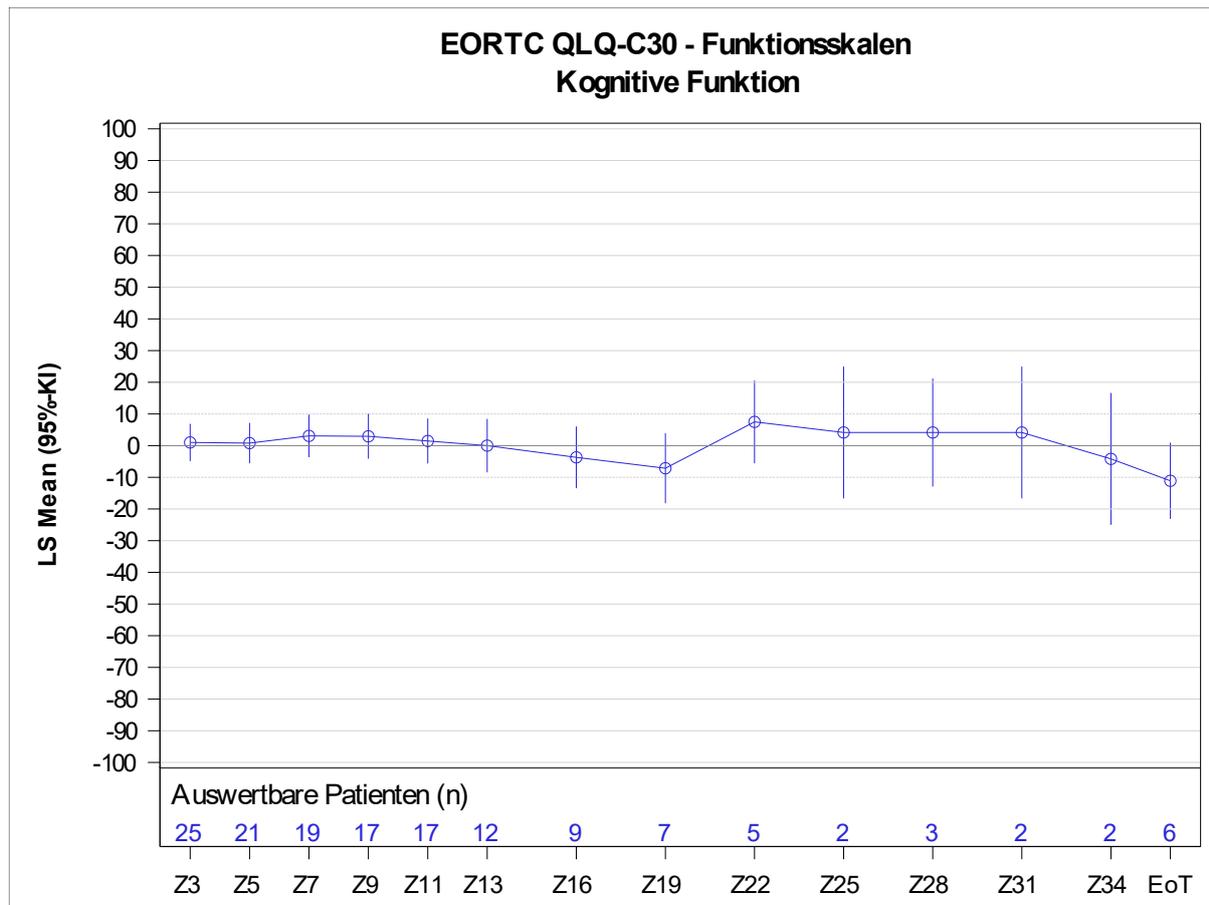


Abbildung 4-31: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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

Für die Skala der sozialen Funktion berichteten elf Patienten (39,3%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu drei Patienten (10,7%), die eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung berichteten (Tabelle 4-76).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen über zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder blieben stabil gegenüber Baseline. Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung lag meist bei knapp 50% (Abbildung 4-32).

In der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigte sich über alle Zeitpunkte, außer zur Visite zum Ende der Behandlung, eine Zunahme des Scores, was auf eine Verbesserung der sozialen Funktion hinweist (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (39,3)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (60,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (10,7)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (89,3)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

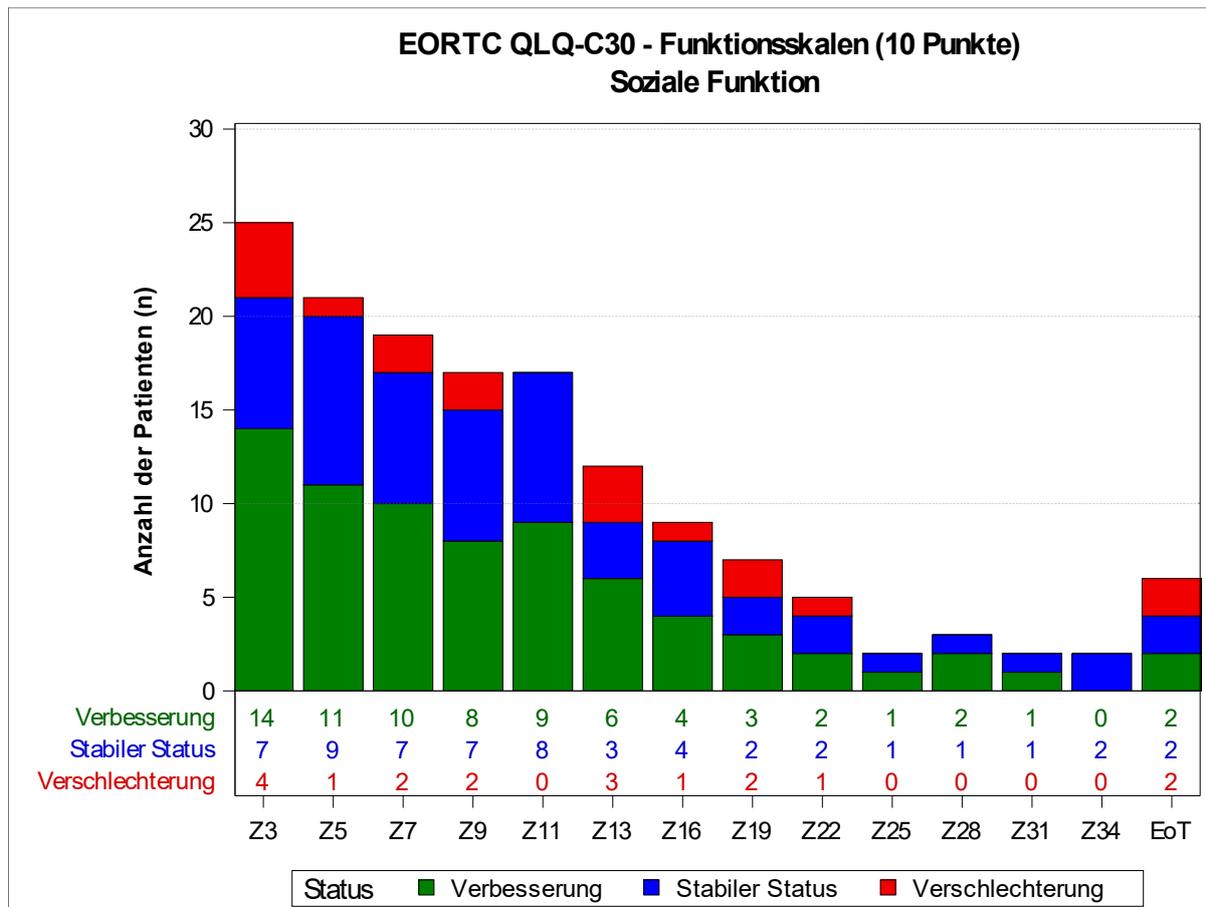


Abbildung 4-32: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

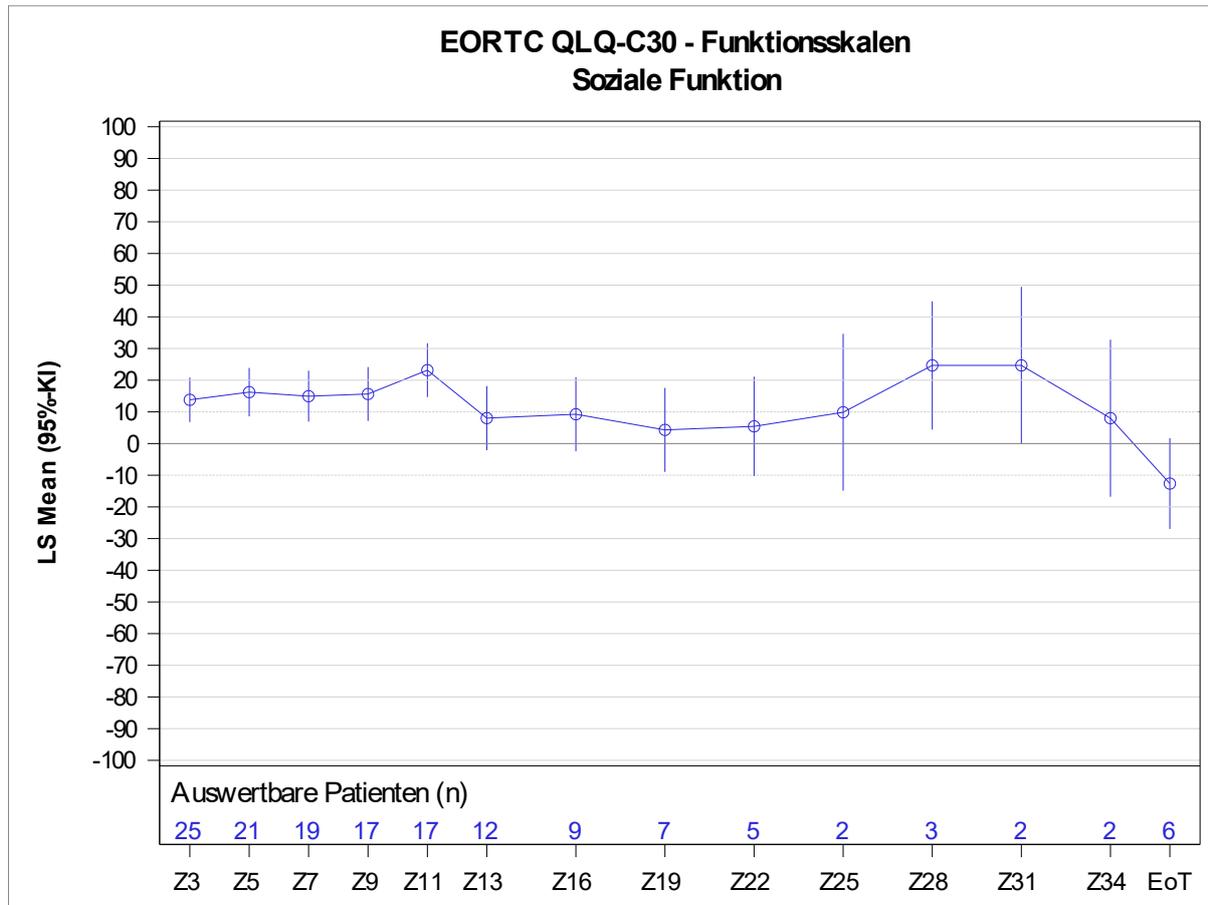


Abbildung 4-33: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

4.3.2.3.3.6 Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Die Darstellung der Sicherheitsvariablen erfolgt deskriptiv als Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Für den Datenschnitt des 24. September 2021 werden folgende unerwünschte Ereignisse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschte Ereignisse (gesamt und nach Schweregrad (CTCAE-Grad <3 vs. ≥3)) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Unerwünschte Ereignisse 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: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)</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 Einschätzung 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 unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-79: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	45 (100)
CTCAE-Grad <3	16 (35,6)
CTCAE-Grad ≥3	29 (64,4)
CTCAE-Grad 3	22 (48,9)
CTCAE-Grad 4	4 (8,9)
CTCAE-Grad 5	3 (6,7)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	40 (88,9)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	17 (37,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	18 (40,0)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 (6,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	4 (8,9)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (2,2)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection	
a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Patienten ein UE jeglichen Schweregrads. Bei 29 Patienten (64,4%) traten schwere UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (22 betroffene Patienten, 48,9%). Von UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 4 waren vier Patienten (8,9%) und von einem UE mit einem Schweregrad CTCAE-Grad 5 drei Patienten (6,7%) betroffen.

Ein SUE erlitten 18 Patienten (40,0%), bei drei dieser Patienten (6,7%) wurde ein potenzieller Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen.

Die Behandlung brachen vier Patienten (8,9%) aufgrund eines UEs ab.

Die mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse betrug 6,64 Monate (siehe Tabelle 4-197 in Anhang 4-K).

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-80: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit

Merkmal	Tabelle
Mediane Beobachtungsdauer	Tabelle 4-197 (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 4-198 (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; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (77,8)
PT Mundtrockenheit	15 (33,3)
PT Abdominalschmerz	12 (26,7)
PT Diarrhö	12 (26,7)
PT Verstopfung	10 (22,2)
PT Übelkeit	10 (22,2)
SOC Untersuchungen	30 (66,7)
PT Alaninaminotransferase erhöht	19 (42,2)
PT Aspartataminotransferase erhöht	17 (37,8)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (57,8)
PT Fatigue	12 (26,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (46,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (44,4)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (42,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (42,2)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (40,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	17 (37,8)
SOC Gefäßerkrankungen	17 (37,8)
PT Hypertonie	14 (31,1)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (35,6)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	13 (28,9)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (22,2)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event</p> <p>Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an UE waren: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (77,8%) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (57,8%). Es folgten: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (46,7%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (44,4%). Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (42,2%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (42,2%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (40,0%), Erkrankungen des Nervensystems (37,8%), Gefäßerkrankungen (37,8%), Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (35,6%), Psychiatrische Erkrankungen (28,9%) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (22,2%).

Die UE nach PT nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen waren: ALT erhöht (42,2%), AST erhöht (37,8%), Mundtrockenheit (33,3%), Hypertonie (31,1%), Diarrhö (26,7%), Abdominalschmerz (26,7%), Fatigue (26,7%), Verstopfung (22,2%) und Übelkeit (22,2%).

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Untersuchungen	14 (31,1)
PT Alaninaminotransferase erhöht	7 (15,6)
PT Aspartataminotransferase erhöht	6 (13,3)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (11,1)
SOC Gefäßerkrankungen	11 (24,4)
PT Hypertonie	10 (22,2)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (15,6)
PT Hyponatriämie	4 (8,9)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (13,3)
PT Abdominalschmerz	4 (8,9)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (13,3)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (8,9)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (6,7)
PT Fatigue	3 (6,7)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (6,7)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (6,7)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: (Bevorzugte Bezeichnung) Preferred Term; RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Die SOC nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) waren Untersuchungen (31,1%), Gefäßerkrankungen (24,4%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (15,6%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (13,3%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13,3%), sowie einige weitere SOC mit einer Inzidenz von $\leq 10\%$, dargestellt in Tabelle 4-82.

Die häufigsten schweren UE als PT nach MedDRA waren Hypertonie (22,2%), ALT erhöht (15,6%), AST erhöht (13,3%) und Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (11,1%).

Schwerwiegende UE nach SOC und PT, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Tabelle 4-83: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (11,1)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (8,9)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (6,7)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (6,7)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event</p> <p>Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Bei den SUE traten vier SOC nach MedDRA auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11,1%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,9%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (6,7%) und Leber- und Gallenerkrankungen (6,7%). Es trat kein PT nach MedDRA mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (4,4)
PT Aspiration	1 (2,2)
PT Dyspnoe	1 (2,2)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2 (4,4)
PT Cholestatische Gelbsucht	1 (2,2)
PT Medikamenteninduzierte Hepatotoxizität	1 (2,2)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (2,2)
PT Nackenschmerzen	1 (2,2)
SOC Untersuchungen	1 (2,2)
PT Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,2)
PT Aspartataminotransferase erhöht	1 (2,2)
PT Bilirubin im Blut erhöht	1 (2,2)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TEAE: Treatment Emergent Adverse Event</p> <p>Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,4%) und Leber- und Gallenerkrankungen (4,4%). Mit jeweils 2,2% folgten Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen und Untersuchungen.

Behandlungsabbrüche traten aufgrund folgender UE (PT nach MedDRA) bei jeweils einem Patienten (2,2%) auf: Aspiration, Dyspnoe, Cholestatische Gelbsucht, Medikamenteninduzierte Hepatotoxizität, Nackenschmerzen, ALT erhöht, AST erhöht und Bilirubin im Blut erhöht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-85: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=45)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	20 (44,4)
CTCAE-Grad <3	12 (26,7)
CTCAE-Grad ≥3	8 (17,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	1 (2,2)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	26 (57,8)
CTCAE-Grad <3	12 (26,7)
CTCAE-Grad ≥3	14 (31,1)
Schwerwiegend	3 (6,7)
Behandlungsabbruch	2 (4,4)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (2,2)
CTCAE-Grad <3	1 (2,2)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	1 (2,2)
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	14 (31,1)
CTCAE-Grad <3	4 (8,9)
CTCAE-Grad ≥3	10 (22,2)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	7 (15,6)
CTCAE-Grad <3	6 (13,3)
CTCAE-Grad ≥3	1 (2,2)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=45)
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QT-Intervall: Parameter des Elektrokardiogramms; RET: Rearranged During Transfection; SMQ: Standardised MedDRA Queries</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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Das AESI „Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)“ trat bei 20 Patienten (44,4%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad <3; 12 Patienten [26,7%]). Bei acht Patienten (17,8%) war die AST bzw. ALT Erhöhung schwer gemäß CTCAE -Grad (≥3). Bei keinem Patienten wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und ein Patient (2,2%) brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab.

Eine Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt) trat bei 26 Patienten (57,8%) auf. Bei 12 Patienten (26,7%) war eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber gemäß CTCAE-Grad (<3) mild oder moderat ausgeprägt, bei 14 Patienten (31,1%) war diese schwer ausgeprägt (CTCAE-Grad ≥3). Drei Patienten (6,7%) zeigten eine schwerwiegende arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber und 2 Patienten (4,4%) brachen die Behandlung aufgrund einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber ab.

Eine Überempfindlichkeit trat selten auf. Insgesamt war lediglich ein Patient (2,2%) von einem moderaten Ereignis (CTCAE-Grad <3) betroffen. Dieses Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft, die Behandlung wurde jedoch nicht abgebrochen.

Von einer Hypertonie waren 14 Patienten (31,1%) betroffen. Bei vier Patienten (8,9%) war diese gemäß CTCAE-Grad (<3) mild oder moderat ausgeprägt, bei 10 Patienten (22,2%) schwer (CTCAE-Grad ≥3). Kein Patient zeigte eine schwerwiegende Hypertonie und kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab.

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei sieben Patienten (15,6%) beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine milde oder moderate Ausprägung (CTCAE-Grad <3; 6 Patienten [13,3%]), nur ein Patient (2,2%) hatte eine schwere Ausprägung

gemäß CTCAE-Grad (≥ 3). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm ab.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die einarmige Studie LIBRETTO-001. Eine Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests ist bei nicht-kontrollierten Studien nicht möglich.

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA äußert dieser in Bezug auf die darzustellenden Analysen, dass eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten pro Tumorentität, unabhängig von der Patientenanzahl, für die Nutzenbewertung als sinnvoll und erforderlich erachtet wird. Für viele Tumorentitäten stehen allerdings nur Daten für einzelne oder wenige Patienten zur Verfügung; daher sind diese Daten statistisch nicht aussagekräftig. Des Weiteren würde die Darstellung einzelner Tumorentitäten mit niedrigen Patientenzahlen einer Offenlegung patientenindividueller Daten nahekommen [2]. Daher sind im Folgenden Subgruppenanalysen nur für die primären Analysen der Endpunkte aus Abschnitt 4.3.2.3.3 nach Tumorentitäten mit ≥ 10 Patienten sowie nach Behandlungslinie dargestellt. Diese werden im Zusammenhang mit der Indikation fortgeschrittene RET-Fusions-positive solide Tumoren und dem Wirkstoff Selpercatinib im Rahmen der Nutzenbewertung als bedeutsam erachtet.

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie Zielgröße Endpunkt	Tumorentität ^a	Behandlungslinie ^b
LIBRETTO-001	Ja	Ja
Mortalität		
Gesamtüberleben	○	○
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	○	○
Tumoransprechen ^c	○	○
Symptomatik ^d	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Globaler Gesundheitsstatus/ Funktionalität ^d	○	○
Sicherheit		
Jegliche UE	○	○
Schwere UE	○	○

Studie	Tumorentität^a	Behandlungslinie^b
Zielgröße		
Endpunkt		
(CTCAE-Grad ≥ 3)		
Jegliche SUE	○	○
Behandlungsabbruch aufgrund von UE	○	○
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^e , SOC und PT ^f	○	○
○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.		
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest);		
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		
a: Subgruppen nach Tumorentität: Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom, andere Tumoren (bei Gruppengröße ≥ 10)		
b: Subgruppen nach Behandlungslinie: 0-1; 2 oder ≥ 2 vorherige systemische Therapien (bei Gruppengröße ≥ 10)		
c: 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.		
d: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC QLQ-C30; beinhaltet die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen sowie des globalen Gesundheitsstatus.		
e: Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht, SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche), Hypertonie, Überempfindlichkeit, Elektrokardiogramm QT Intervall verlängert		
f: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-K dargestellt.		

In den Abschnitten 4.3.2.3.3.7.1 bis 4.3.2.3.3.7.6 werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt.

Die Subgruppenanalysen zeigen durchweg eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei allen Tumorarten und über alle Behandlungslinien hinweg. Zwar wurde bei Patienten mit Kolonkarzinom ein leicht niedrigeres Gesamtüberleben als Patienten mit Pankreaskarzinomen oder anderen Tumoren beobachtet, jedoch sind aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Subgruppen solche Unterschiede zu erwarten. Auch das etwas längere Gesamtüberleben für Patienten, die sich in der ersten oder zweiten Behandlungslinie befinden, hat gegenüber Patienten in späteren Behandlungslinien keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtaussage. Insgesamt berichteten die meisten Patienten eine ähnliche Symptomatik und eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität, unabhängig von der Art des Tumors oder der Behandlungslinie. Hinsichtlich der Sicherheit traten bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse auf, wobei keine Unterschiede in der Häufigkeit von schweren unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zwischen den Subgruppen festgestellt wurden. Aufgrund dieser fehlenden Unterschiede zwischen den Subgruppen in Bezug auf Wirksamkeit, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ist eine Betrachtung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation geeignet.

4.3.2.3.3.7.1 Subgruppenergebnisse zu Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Gesamtüberleben	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	5 (45,5)
Lebend	6 (54,5)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [3,15; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	50,9 [18,2; 76,6]
≥24 Monate	50,9 [18,2; 76,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	18,99
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	7 (70,0)
Lebend	3 (30,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	13,24 [6,80; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	55,6 [20,4; 80,5]
≥24 Monate	NE [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	18,33
Primäre Diagnose: Andere^e	N=20
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	6 (30,0)
Lebend	14 (70,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [12,88; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	83,9 [57,9; 94,5]
≥24 Monate	67,1 [36,6; 85,4]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	18,76

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 24. September 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. e: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Gesamtüberleben	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	2 (15,4)
Lebend	11 (84,6)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [NE; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	82,5 [46,1; 95,3]
≥24 Monate	82,5 [46,1; 95,3]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	21,59
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	8 (53,3)
Lebend	7 (46,7)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	15,90 [4,30; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	55,6 [24,9; 78,0]
≥24 Monate	41,7 [12,4; 69,2]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	11,30
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	N=13

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	8 (61,5)
Lebend	5 (38,5)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	13,24 [8,71; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥12 Monate	62,3 [27,4; 84,1]
≥24 Monate	NE [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	18,33
<p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 24. September 2021.</p> <p>b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>c: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Logit-Transformation verwendet wurde.</p> <p>d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.2 Subgruppenergebnisse zu Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Progressionsfreies Überleben	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	3 (27,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (18,2)
Zensiert	6 (54,5)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	4 (36,4)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	2 (18,2)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	5,55 [1,94; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	48,0 [16,1; 74,5]
≥24 Monate	48,0 [16,1; 74,5]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,43
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	4 (40,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (30,0)
Zensiert	3 (30,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	1 (10,0)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (10,0)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	1 (10,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	9,13 [1,87; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	46,9 [12,0; 76,3]
≥24 Monate	0,0 [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	NE

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Primäre Diagnose: Andere^e	N=20
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	4 (20,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	4 (20,0)
Zensiert	12 (60,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	9 (45,0)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	2 (10,0)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (5,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	19,12 [5,72; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	59,0 [29,6; 79,5]
≥24 Monate	47,2 [17,9; 72,0]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,56
<p>IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RECIST: (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Der Status der Progression basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 24. September 2021.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.</p> <p>c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.</p> <p>d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>e: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Logit-Transformation verwendet wurde.</p> <p>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).</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=41)
Progressionsfreies Überleben	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	3 (23,1)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (7,7)
Zensiert	9 (69,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	6 (46,2)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (7,7)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	2 (15,4)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	NE [2,99; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	70,1 [32,3; 89,5]
≥24 Monate	52,6 [14,8; 80,5]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,69
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	3 (20,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	6 (40,0)
Zensiert	6 (40,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	5 (33,3)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (6,7)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	10,84 [4,30; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	45,7 [17,3; 70,5]
≥24 Monate	34,3 [9,4; 61,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,43
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	N=13
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	5 (38,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (15,4)
Zensiert	6 (46,2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	3 (23,1)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (7,7)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	1 (7,7)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (7,7)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	9,13 [2,46; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥12 Monate	40,4 [9,8; 70,2]
≥24 Monate	0,0 [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,43
<p>IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RECIST: (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Der Status der Progression basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 24. September 2021.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.</p> <p>c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.</p> <p>d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>e: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Logit-Transformation verwendet wurde.</p> <p>f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.3 Subgruppenergebnisse zu Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	6 (54,5)
Stabile Erkrankung (SD)	2 (18,2)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	1 (9,1)
Progressive Erkrankung (PD)	2 (18,2)
Nicht auswertbar	1 (9,1)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	7 (63,6) [30,8; 89,1]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	2 (20,0)
Stabile Erkrankung (SD)	7 (70,0)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	5 (50,0)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (10,0)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	7 (70,0) [34,8; 93,3]
Primäre Diagnose: Andere^d	N=20
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	2 (10,0)
Partielles Ansprechen (PR)	8 (40,0)
Stabile Erkrankung (SD)	5 (25,0)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	2 (10,0)
Progressive Erkrankung (PD)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	5 (25,0)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	12 (60,0) [36,1; 80,9]
<p>CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD*: Stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen a: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien. 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. d: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Objektive Ansprechrates (CR + PR)^a, n (%)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	6 (54,5) [23,4; 83,3]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	2 (20,0) [2,5; 55,6]
Primäre Diagnose: Andere^c	N=20
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	10 (50,0) [27,2; 72,8]
<p>CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>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.</p> <p>b: Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumorgenetik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumorgenetik (N=41)
Dauer des Ansprechens	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	6
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	0 (0,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (16,7)
Zensiert	5 (83,3)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	4 (66,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (16,7)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	NE [2,50; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	83,3 [27,3; 97,5]
≥12 Monate	83,3 [27,3; 97,5]
≥18 Monate	83,3 [27,3; 97,5]
≥24 Monate	83,3 [27,3; 97,5]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	2
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (100,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	0 (0,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	9,43 [5,55; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	50,0 [0,6; 91,0]
≥12 Monate	50,0 [0,6; 91,0]
≥18 Monate	0,0 [NE; NE]
≥24 Monate	0,0 [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andereⁱ	N=20
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	10
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	3 (30,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (10,0)

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

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Zensiert	6 (60,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	5 (50,0)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (10,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	24,54 [5,72; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	87,5 [38,7; 98,1]
≥12 Monate	75,0 [31,5; 93,1]
≥18 Monate	56,3 [14,7; 84,2]
≥24 Monate	56,3 [14,7; 84,2]
<p>CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); 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 24. September 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. i: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=41)
Zeit bis zum Ansprechen	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	6
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,86 (1,64; 3,75)
Q1-Q3	1,71-1,97
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	5 (83,3)
≥2 und <4 Monate	1 (16,7)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	2
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	2,79 (1,87; 3,71)
Q1-Q3	1,87-3,71
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	1 (50,0)
≥2 und <4 Monate	1 (50,0)
Primäre Diagnose: Andere^d	N=20
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	10
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,86 (1,64; 3,94)
Q1-Q3	1,71-1,97
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	8 (80,0)
≥2 und <4 Monate	2 (20,0)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
<p>CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.</p> <p>c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>d: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (7,7)
Partielles Ansprechen (PR)	5 (38,5)
Stabile Erkrankung (SD)	3 (23,1)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	1 (7,7)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (7,7)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	7 (53,8) [25,1; 80,8]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (6,7)
Partielles Ansprechen (PR)	6 (40,0)
Stabile Erkrankung (SD)	5 (33,3)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	4 (26,7)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (6,7)
Nicht auswertbar	2 (13,3)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	11 (73,3) [44,9; 92,2]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
N=13	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	5 (38,5)
Stabile Erkrankung (SD)	6 (46,2)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	3 (23,1)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (7,7)
Nicht auswertbar	1 (7,7)
Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	8 (61,5) [31,6; 86,1]
<p>CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RET: Rearranged During Transfection; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SD*: Stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen</p> <p>a: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.</p> <p>b: Die Krankheitskontrollrate [%] ist definiert als Anteil an Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD über mindestens 16 Wochen (SD*) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>c: Das 95%-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Objektive Ansprechrates (CR + PR)^a, n (%)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	6 (46,2) [19,2; 74,9]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	7 (46,7) [21,3; 73,4]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	N=13
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	5 (38,5) [13,9; 68,4]
CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Dauer des Ansprechens	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	6
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	1 (16,7)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	5 (83,3)

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

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	4 (66,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (16,7)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	NE [17,28; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥12 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥18 Monate	66,7 [5,4; 94,5]
≥24 Monate	66,7 [5,4; 94,5]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	7
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	1 (14,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (28,6)
Zensiert	4 (57,1)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	4 (57,1)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	24,54 [2,50; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	85,7 [33,4; 97,9]
≥12 Monate	64,3 [15,1; 90,2]
≥18 Monate	64,3 [15,1; 90,2]
≥24 Monate	64,3 [15,1; 90,2]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	N=13
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	5
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	3 (60,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	2 (40,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	1 (20,0)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (20,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	9,51 [5,55; NE]

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥6 Monate	50,0 [5,8; 84,5]
≥12 Monate	50,0 [5,8; 84,5]
≥18 Monate	NE [NE; NE]
≥24 Monate	NE [NE; NE]
<p>CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); 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 24. September 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.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Zeit bis zum Ansprechen	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	6
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,84 (1,64; 2,00)
Q1-Q3	1,71-1,97

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=41)
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	5 (83,3)
≥2 und <4 Monate	1 (16,7)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	7
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,64; 3,94)
Q1-Q3	1,71-3,75
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	5 (71,4)
≥2 und <4 Monate	2 (28,6)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	N=13
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	5
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,71; 3,71)
Q1-Q3	1,84-1,97
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
<2 Monate	4 (80,0)
≥2 und <4 Monate	1 (20,0)
<p>IRC: Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee); max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST 1.1 Kriterien.</p> <p>c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.4 Subgruppenergebnisse zu Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

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

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Fatigue (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,81 [1,71; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 [10,91; NE]

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Fatigue (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (20,0)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (80,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (44,4)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (55,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,91 [1,87; NE]

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden 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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Schmerzen (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,43; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Schmerzen (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,43; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	17,38 [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [17,38; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Dyspnoe (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Dyspnoe (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	10 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumagnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Schlaflosigkeit (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,43; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 [19,38; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Schlaflosigkeit (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,38; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (22,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (77,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumagnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Appetitverlust (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Appetitverlust (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	10 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Verstopfung (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Verstopfung (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	10 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden 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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^t =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Diarrhö (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N^t=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N^t=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N^t=14) (N=20)
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 [13,83; NE]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N ^t : Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskala Diarrhö (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,83; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden 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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.5 Subgruppenergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsglobaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

4.3.2.3.3.7.5.1 Skala Globaler Gesundheitsstatus– weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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]

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr		(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		0
Zensierte Patienten, n (%)		9 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

4.3.2.3.3.7.5.2 Skala Physische Funktion– weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	17,38 [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,52; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [17,38; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,52; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.5.3 Skala Emotionale Funktion– weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 [5,78; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,78; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.5.4 Skala Rollenfunktion– weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	17,38 [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [17,38; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

4.3.2.3.3.7.5.5 Skala Kognitive Funktion– weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 [9,23; NE]
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection	
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.	
b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.	
c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.	
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)	
Endpunkt	
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,23; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	9 (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 Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.5.6 Skala Soziale Funktion– weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion (10 Punkte)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	(N'=6) (N=11)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	(N'=8) (N=10)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,10 [9,43; NE]
Primäre Diagnose: Andere^c	(N'=14) (N=20)
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 (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimabel); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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>c: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen 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: 24. September 2021) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (10 Punkte)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	(N'=10) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (10,0)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (90,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	(N'=9) (N=15)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,43; NE]
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	(N'=9) (N=13)
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (11,1)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (88,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,10; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 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 Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

4.3.2.3.3.7.6 Subgruppenergebnisse zu Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=12
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	12 (100)
CTCAE-Grad <3	4 (33,3)
CTCAE-Grad ≥3	8 (66,7)
CTCAE-Grad 3	7 (58,3)
CTCAE-Grad 4	0
CTCAE-Grad 5	1 (8,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	11 (91,7)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	5 (41,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	6 (50,0)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1 (8,3)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (16,7)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (8,3)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	10 (100)
CTCAE-Grad <3	5 (50,0)
CTCAE-Grad ≥3	5 (50,0)
CTCAE-Grad 3	3 (30,0)
CTCAE-Grad 4	1 (10,0)
CTCAE-Grad 5	1 (10,0)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	9 (90,0)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	3 (30,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (50,0)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (20,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (10,0)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Primäre Diagnose: Andere^b	N=23
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	23 (100)
CTCAE-Grad <3	7 (30,4)
CTCAE-Grad ≥3	16 (69,6)
CTCAE-Grad 3	12 (52,2)
CTCAE-Grad 4	3 (13,0)
CTCAE-Grad 5	1 (4,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	20 (87,0)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	9 (39,1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (30,4)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (4,3)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection	
a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	
b: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach primärer Diagnose)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	N=11
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	8 (66,7)
CTCAE-Grad <3	4 (33,3)
CTCAE-Grad ≥3	4 (33,3)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	1 (8,3)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	10 (83,3)
CTCAE-Grad <3	4 (33,3)
CTCAE-Grad ≥3	6 (50,0)
Schwerwiegend	3 (25,0)
Behandlungsabbruch	2 (16,7)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad <3	0
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	1 (8,3)
CTCAE-Grad <3	0
CTCAE-Grad ≥3	1 (8,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	1 (8,3)
CTCAE-Grad <3	1 (8,3)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	N=10
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	5 (50,0)
CTCAE-Grad <3	3 (30,0)
CTCAE-Grad ≥3	2 (20,0)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	5 (50,0)
CTCAE-Grad <3	3 (30,0)
CTCAE-Grad ≥3	2 (20,0)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (10,0)
CTCAE-Grad <3	1 (10,0)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	1 (10,0)
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	4 (40,0)
CTCAE-Grad <3	1 (10,0)
CTCAE-Grad ≥3	3 (30,0)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	1 (10,0)
CTCAE-Grad <3	1 (10,0)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Primäre Diagnose: Andere^f	N=23
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	7 (30,4)
CTCAE-Grad <3	5 (21,7)
CTCAE-Grad ≥3	2 (8,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	11 (47,8)
CTCAE-Grad <3	5 (21,7)
CTCAE-Grad ≥3	6 (26,1)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad <3	0
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	9 (39,1)
CTCAE-Grad <3	3 (13,0)
CTCAE-Grad ≥3	6 (26,1)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	5 (21,7)
CTCAE-Grad <3	4 (17,4)
CTCAE-Grad ≥3	1 (4,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QT-Intervall: Parameter des Elektrokardiogramms; RET: Rearranged During Transfection; SMQ: Standardised MedDRA Queries</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>f: Die Primäre Diagnose „Andere“ umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
N=13	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	14 (100)
CTCAE-Grad <3	3 (21,4)
CTCAE-Grad ≥3	11 (78,6)
CTCAE-Grad 3	8 (57,1)
CTCAE-Grad 4	2 (14,3)
CTCAE-Grad 5	1 (7,1)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	11 (78,6)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	5 (35,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (35,7)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
N=15	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	17 (100)
CTCAE-Grad <3	8 (47,1)
CTCAE-Grad ≥3	9 (52,9)
CTCAE-Grad 3	6 (35,3)
CTCAE-Grad 4	1 (5,9)
CTCAE-Grad 5	2 (11,8)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	16 (94,1)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	6 (35,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8 (47,1)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 (17,6)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	4 (23,5)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (5,9)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
N=13	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	14 (100)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
CTCAE-Grad <3	5 (35,7)
CTCAE-Grad ≥3	9 (64,3)
CTCAE-Grad 3	8 (57,1)
CTCAE-Grad 4	1 (7,1)
CTCAE-Grad 5	0
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	13 (92,9)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3	6 (42,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (35,7)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection	
a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	N=13
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	6 (42,9)
CTCAE-Grad <3	3 (21,4)
CTCAE-Grad ≥3	3 (21,4)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	8 (57,1)
CTCAE-Grad <3	3 (21,4)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (35,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	3 (21,4)
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (21,4)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	3 (21,4)
CTCAE-Grad < 3	2 (14,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (7,1)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	N=15
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	8 (47,1)
CTCAE-Grad < 3	6 (35,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (11,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	1 (5,9)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	12 (70,6)
CTCAE-Grad < 3	7 (41,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (29,4)
Schwerwiegend	2 (11,8)
Behandlungsabbruch	2 (11,8)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (5,9)
CTCAE-Grad <3	1 (5,9)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	1 (5,9)
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	5 (29,4)
CTCAE-Grad <3	2 (11,8)
CTCAE-Grad ≥3	3 (17,6)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	3 (17,6)
CTCAE-Grad <3	3 (17,6)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	N=13
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	6 (42,9)
CTCAE-Grad <3	3 (21,4)
CTCAE-Grad ≥3	3 (21,4)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	6 (42,9)
CTCAE-Grad <3	2 (14,3)
CTCAE-Grad ≥3	4 (28,6)
Schwerwiegend	1 (7,1)
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad <3	0
CTCAE-Grad ≥3	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	6 (42,9)
CTCAE-Grad <3	2 (14,3)
CTCAE-Grad ≥3	4 (28,6)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	1 (7,1)
CTCAE-Grad <3	1 (7,1)
CTCAE-Grad ≥3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QT-Intervall: Parameter des Elektrokardiogramms; RET: Rearranged During Transfection; SMQ: Standardised MedDRA Queries</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

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	[19]	[36-39]	[35] ^a
a: Die Publikation Tsang et al. 2022 ist formal der Studie LIBRETTO-001 zugehörig, Single-Center Analyse mit Patienten der LIBRETTO-001, keine Unterscheidung nach Therapielinie.			

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

In der Studie LIBRETTO-001 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 bisher insgesamt über 900 Patienten mit soliden Tumoren mit solchen RET-Alterationen [43-45].

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie der Phase 1/2, die nach § 11 (3) des zweiten Kapitels der VerFO des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen ist [3].

Im Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Tumoren (ca. 1% aller Tumorerkrankungen [6, 7]) und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs liefert die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens des Arzneimittels.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Eine potenzielle Verzerrung ergibt sich aus der teils von der Zulassung abweichenden Körpergewichts-unabhängigen Dosierung in der Studie LIBRETTO-001. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials nicht angezeigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene wird verzichtet, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine nicht-kontrollierte Studie handelt. Im Hinblick auf die Seltenheit einer RET-Fusion in Tumoren, die keine NSCLC oder Schilddrüsenkarzinome sind, und dem hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebietes stellt die im vorliegenden Nutzendossier dargelegte Evidenz gleichermaßen die bestmögliche verfügbare und für die Beurteilung des Zusatznutzens hinreichende Evidenz dar.

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 [3]. 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 [30]. Auch unerwünschte Ereignisse werden vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [3].

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.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind, und deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 24. September 2021. Bei diesen Patienten handelt es sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Population für die vorliegende Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung von demografischen Merkmalen und krankheitsspezifischen Merkmalen der Kohorte Tumoragnostik aus der Studie LIBRETTO-001 mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung von deutschen und europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich) an der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die nachfolgende Tabelle 4-131 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen. Ergebnisse zu Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf dem Efficacy Analysis Set. Dieses umfasst alle Patienten die die erste Dosis des Prüfpräparats erhalten haben und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten vorliegt (41 Patienten). Die Sicherheitsanalysen werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben (45 Patienten).

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
Mortalität (N=41^a)	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	18,04 [10,74; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	66,8 [48,6; 79,8]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	47,4 [28,7; 64,0]
Morbidität (N=41^a)	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	13,24 [7,39; 26,22]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	53,1 [34,1; 68,8]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	32,1 [14,0; 51,7]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate (CR + PR), n (%) [95%-KI]	18 (43,9) [28,5; 60,3]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^b	24,54 [9,23; NE]

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) (min; max) ^b	1,87 (1,64; 3,94)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^c	
Fatigue (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (25,0)
Schmerzen (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
Übelkeit und Erbrechen (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Dyspnoe (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Schlaflosigkeit (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
Appetitverlust (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (39,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	0 (0,0)
Verstopfung (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Diarrhö (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^c	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Physische Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
Emotionale Funktion (N'=28)	

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
Rollenfunktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (25,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Kognitive Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
Soziale Funktion (N'=28)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (39,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
Sicherheit (N = 45^d)	
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	45 (100)
CTCAE-Grad <3, n (%)	16 (35,6)
CTCAE-Grad ≥3, n (%)	29 (64,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	18 (40,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	4 (8,9)
Therapiebezogener ^e Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener ^e unerwünschter Ereignisse	1 (2,2)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	20 (44,4)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	26 (57,8)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (2,2)
Hypertonie, n (%)	14 (31,1)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	7 (15,6)

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30</p> <p>a: Die Analysen zur Wirksamkeit umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten vorliegt, entsprechend der Beschreibung der Analysepopulationen in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>b: bezogen auf die Responder.</p> <p>c: MID von 10 Punkten.</p> <p>d: Die Analysen zur Sicherheit umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben, entsprechend der Beschreibung der Analysepopulationen in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>e: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.</p>	

Die RET-Fusion stellt ein äußerst seltenes molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das NSCLC (ca. 1 aller Patienten) und das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 2,3-8,7% aller Patienten) beschrieben ist [6-10]. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in zahlreichen anderen soliden Tumoren in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter z. B. das Mammakarzinom, das Kolorektalkarzinom, das Pankreaskarzinom, das spitzoide Melanom, Spitz-Tumoren u. v. m. [6, 11-14]. Insgesamt ist in Deutschland mit einer kleinen Gruppe an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zu rechnen, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind (vgl. auch Modul 3D des vorliegenden Dossiers).

In Fällen, in denen eine einzelne Genfusion als treibende Alteration die Karzinogenese fördert, sind in der Vergangenheit bereits exzellente Behandlungsergebnisse mittels spezifischer Kinaseinhibitoren erzielt worden. Frühe Beispiele hierfür finden sich in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie, in denen die zielgerichtete Inhibition der entarteten Abelson-Kinase eine einst tödliche hämatologische Erkrankung in eine chronische Erkrankung mit guter Langzeitprognose umgewandelt hat [46]. Rezente Beispiele umfassen präzisionsonkologische Therapieansätze in der Behandlung solider Tumoren, in denen die Lokalisation des Tumors keine Rolle mehr für die Behandlung spielt (tumoragnostischer Behandlungsansatz). So bestehen mittlerweile Zulassungen für Kinaseinhibitoren, die zielgerichtet und unabhängig vom Tumortyp zum Einsatz kommen [47, 48]. Mit der vorliegenden Indikationserweiterung reiht sich Selpercatinib als hochselektiver Inhibitor der entarteten RET-Kinase in die Liste zielgerichteter tumoragnostischer Arzneimittel ein.

Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt dies eine nie dagewesene Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Da das Vorliegen einer RET-Fusion das Vorkommen eines weiteren onkogenen Treibers ausschließt, profitieren die Patienten von etwaigen zielgerichteten Therapien nicht regelhaft; sie spielen somit eine vernachlässigbare Rolle in der Versorgungsrealität [15, 16]. Bis zur Zulassung von Selpercatinib standen für die

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit spezifisch gegen die Ursache der Tumorerkrankung richten.

In der zulassungsbegründenden Studie LIBRETTO-001 erzielte die Therapie mit Selpercatinib in der Kohorte Tumorstadien bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Die häufigsten Tumorentitäten in dieser Kohorte waren das Pankreaskarzinom (12 Patienten [26,7%]) und das Kolonkarzinom (10 Patienten [22,2%]). Als weitere Tumorentitäten waren vertreten: Speicheldrüsenkrebs, Sarkom, Mammakarzinom, Basalzellkarzinom, Gallengangskarzinom, Xanthogranulom, Karzinoid, Ovarialkarzinom, pulmonares Karzinosarkom, rektaler neuroendokriner Tumor und Dünndarmkrebs. Die Ergebnisse werden im Folgenden kurz eingeordnet.

Bezogen auf die **Mortalität** lag zum Datenschnitt am 24. September 2021 die 1-Jahres-Überlebensrate bei 66,8% [95%-KI: 48,6; 79,8], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0]. Hervorzuheben ist auch das mediane **Gesamtüberleben** von 18,04 Monaten [95%-KI: 10,74; NE]. In Anbetracht des Vorhandenseins mehrerer Tumorerkrankungen die als prognostisch besonders ungünstig gelten und der Tatsache, dass die Patienten teils stark vorbehandelt waren, sind die bislang beobachteten Überlebensraten als überdurchschnittlich zu werten. Dies zeigt sich beispielhaft für die Tumorentität des Pankreaskarzinoms, welches als eine der aggressivsten Tumorerkrankungen gemessen an der Sterberate gilt [17]: Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug für Patienten mit einem Pankreaskarzinom unter Selpercatinib-Behandlung ca. 51%, was deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten in Deutschland liegt. Diese wird üblicherweise zwischen 20% und 40% angegeben [17].

Hinsichtlich der **Morbidität** profitierten die Patienten von einem klinisch bedeutsamen **Ansprechen auf die Therapie**. Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 2 Patienten (4,9%) ein CR vor, bei 16 Patienten (39,0%) ein PR, bei 14 Patienten (34,1%) eine SD und bei 8 Patienten (19,5%) eine SD*. Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD*) 63,4% [95%-KI: 46,9; 77,9]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens betrachtete die EMA zusätzlich die explorativ durchgeführten Intrapatientenvergleiche zum Therapieansprechen. Diese wurden für 37 Patienten durchgeführt, die vor Teilnahme an der Studie LIBRETTO-001 mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten. Für 17 dieser Patienten (45,9%) wurde ein Gesamtansprechen unter Selpercatinib beobachtet, während unter der systemischen Vortherapie nur für 7 Patienten (18,9%) ein Gesamtansprechen vorlag. Für 15 der 17 Patienten, die unter Selpercatinib ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, lag unter der Vortherapie kein Gesamtansprechen vor [18]. Die Ergebnisse des Intrapatientenvergleichs stärken die im Rahmen der Studie unter Selpercatinib beobachteten Ansprechraten, die als klarer Beleg für die anti-tumorale Wirkung von Selpercatinib zu verstehen sind.

Das gute Ansprechen auf die Therapie spiegelte sich im progressionsfreien Überleben wider. Das mediane PFS lag bei 13,24 Monaten [95%-KI: 7,39; 26,22]. Die 1-Jahres-Rate für das PFS

lag bei 53,1% [95%-KI: 34,1; 68,8], die 2-Jahres Rate lag bei 32,1% [95%-KI: 14,0; 51,7]. Da ein weiteres Progressionsereignis in diesem späten Stadium der Erkrankung mit einer Verstärkung der bereits vorhandenen Symptomatik oder der Entstehung neuer Symptome aufgrund des Tumorwachstums einhergehen kann, ist das lange mediane progressionfreie Überleben, welches in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, als Erfolg für die Patienten zu werten.

Hinsichtlich der **Symptomatik**, erhoben über den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, wurden mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung). Allerdings wurde für keines der Symptome die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung oder Verschlechterung erreicht. Die Ergebnisse deuten auf eine positive Wirkung von Selpercatinib hinsichtlich der Symptomkontrolle hin, allerdings sind diese aufgrund der Compliance-Rate, der hohen Zahl an Zensurierungen sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten mit Vorsicht zu interpretieren.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich hinsichtlich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ab, welche auch über den EORTC QLQ-C30-Fragebogen erhoben wurde. Für alle Skalen (Gesundheitsstatus, physische Funktion, emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) wurden mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet, allerdings wurde die mediane Zeit bis zum jeweiligen Ereignis für keine der Skalen erreicht. Die Ergebnisse deuten auf eine positive Wirkung von Selpercatinib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin, aufgrund der zuvor genannten Limitationen sind diese jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Bezogen auf die **Sicherheit** lagen für **unerwünschte Ereignisse** die Anteile in den Gesamtraten für UE jeglichen Schweregrades bei 100%, für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei 64,4% und für SUE bei 40,0%. Dies könnte teils auf die zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen sein, bedingt durch die fortgeschrittene Krebserkrankung [5]. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben [5]. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib (8,9% der Patienten). Bekannte Hauptrisiken bei der Behandlung mit Selpercatinib stellen eine Erhöhung der AST- bzw. ALT-Werte dar, sowie eine kardiale Arrhythmie durch eine Verlängerung des QT-Intervalls; und die Hypertonie.

Das AESI „Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)“ trat bei 20 Patienten (44,4%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3 ; 12 Patienten [26,7%]). Bei acht Patienten (17,8%) war die AST- bzw. ALT-Erhöhung schwer gemäß CTCAE -Grad (≥ 3). Bei keinem Patienten wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und ein Patient (2,2%) brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab. Erhöhte AST- und ALT-Werte waren in der Studie LIBRETTO-001 generell gut handhabbar und konnten mittels einer Dosisreduktion oder transientem Behandlungsstopp unter Kontrolle gebracht werden [5].

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei sieben Patienten (15,6%) beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine milde oder moderate Ausprägung (CTCAE-Grad <3; sechs Patienten [13,3%]), nur ein Patient (2,2%) hatte eine schwere Ausprägung gemäß CTCAE-Grad (≥ 3). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm ab.

Von einer Hypertonie waren 14 Patienten (31,1%) betroffen. Bei vier Patienten (8,9%) war diese gemäß CTCAE-Grad (<3) mild oder moderat ausgeprägt, bei 10 Patienten (22,2%) schwer (CTCAE-Grad ≥ 3). Kein Patient zeigte eine schwerwiegende Hypertonie und kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab. Eine durch antiangiogene Therapie bedingte Hypertonie kann einfach und effektiv mit einer medikamentösen Therapie kontrolliert werden.

Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale im Rahmen der Auswertung der Kohorte Tumoragnostik identifiziert.

Somit lässt sich abschließend festhalten, dass die Behandlung mit Selpercatinib nachweislich zu einer Reduktion der Tumorlast unabhängig von der Lokalisation der Krebserkrankung führt. Das gute Ansprechen auf die Therapie spiegelt sich in einem vergleichsweise langen progressionsfreien Überleben, vor allem aber in einem für das behandelte Patientenkollektiv außergewöhnlich langen Gesamtüberleben wider. In Anbetracht der fortgeschrittenen Erkrankung und der teils mehrfachen Vorbehandlung der Patienten wird das Nebenwirkungsprofil als günstig eingestuft. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Rahmen der Auswertung der Kohorte Tumoragnostik identifiziert und in den meisten Fällen ist eine gute Handhabung der UE im klinischen Alltag möglich. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 bestätigen die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

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

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

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

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Nicht quantifizierbar
RET: Rearranged During Transfection	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die initiale Zulassung wie auch die Zulassungserweiterung basieren auf der laufenden, internationalen, multizentrischen, offenen Phase 1/2 Studie LIBRETTO-001. Die Studie LIBRETTO-001 ist die erste große klinische Studie mit mittlerweile über 800 Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Alterationen.

Zu diesen RET-Alterationen gehören beispielsweise die Punktmutationen im RET-Gen und Indels (Insertionen und Deletionen) [49], die ebenfalls zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase führen und die andere Signalmoleküle kodieren.

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren 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:

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.

- 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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-154. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022, in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf. [Zugriff am: 06.02.2023]
4. Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, Arraras JI, 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.
5. Eli Lilly and Company. CTD Section 2.5 - Clinical Overview. 2022.
6. Adashek JJ, Desai AP, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J, Cote GJ, Subbiah V. Hallmarks of RET and Co-occurring Genomic Alterations in RET-aberrant Cancers. *Molecular cancer therapeutics.* 2021;20(10):1769-76.
7. 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.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676-90.

9. 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.
10. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis.* 2020;41(2):123-9.
11. Kurzrock R. Selpercatinib Aimed at RET-Altered Cancers. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(9):868-9.
12. Le Rolle A-F, Klempner SJ, Garrett CR, Seery T, Sanford EM, Balasubramanian S, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget.* 2015;6(30):28929-37.
13. Ballerini P, Struski S, Cresson C, Prade N, Toujani S, Deswarte C, et al. RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation. *Leukemia.* 2012;26(11):2384-9.
14. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun.* 2014;5:3116.
15. Hegde A, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J, Huang L, Liu S, Hess K, et al. Responsiveness to immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies in RET-aberrant malignancies. *ESMO Open.* 2020;5(5):e000799.
16. Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, Wu J, Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends in Cancer.* 2021;7(12):1074-88.
17. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2023. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 10.04.2024]
18. Eli Lilly and Company. CTD Section 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy. 2022.
19. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA). 2021.
20. Eli Lilly and Company. Clinical Protocol LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA). 2021.
21. Eli Lilly and Company. Statistical Analysis Plan Fusion Positive Non-NSCLC/Thyroid Cancers (J2G-OX-JZJA). 2021.
22. 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). 2019.
23. 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.
24. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):1008-14.
25. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6); Stand: 05. Januar 2019. 2019.
26. 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.
27. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. 0000. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodepapier-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 am: 02.02.2023]
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 19.12.2023]
35. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology.* 2022;23(10):1261-73.
36. 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). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>. [Zugriff am: 04.04.2024]
37. 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). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000800-59>. [Zugriff am: 04.04.2024]
38. 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. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2051220060>. [Zugriff am: 04.04.2024]

39. 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). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03157128>. [Zugriff am: 04.04.2024]
40. ICTRP. NL-OMON48590 - Titel: A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) - LOXO-RET-17001. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NL-OMON48590>. [Zugriff am: 04.04.2024]
41. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 4B Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2021.
42. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343-6.
43. 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. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):813-24.
44. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020;383(9):825-35.
45. 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.
46. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie - Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 16.05.2023]
47. Roche Registration GmbH. Fachinformation Entrectinib (Rozlytrek®). Stand: Juli 2023.
48. Bayer AG. Fachinformation Larotrectinib (VITRAKVI®). Stand: August 2023.
49. 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.
50. 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

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2024 April 03 [emczd];	
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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 03, 2024 [ppezv];	
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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 27, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	February 2024; 2005 to March 27, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
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 1947 to 2024 April 03 [emczd];	
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

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 03, 2024 [ppezv];	
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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2024 [cctz]; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 27, 2024 [cocz]; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016 [dare]; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016 [clhta]; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 [cleed];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.04.2024	
Zeitsegment	February 2024; 2005 to March 27, 2024; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
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-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	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	

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	

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialssearch.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

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	

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	

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-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
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

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

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	A2 abweichende Intervention
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-III A 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	33 (Nr. 1 – 33)	1
EU-CTR	11	10 (Nr. 34 – 43)	1
ICTRP	47	44 (Nr. 44 – 87)	3
Summe	92	87	5

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].	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02925234	
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.	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]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792	A7 abweichender Publikationstyp
4.	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
5.	NCT03944772	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944772	A1 abweichende Population
6.	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
7.	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
8.	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
9.	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].	A1 abweichende Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280081	
10.	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
11.	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
12.	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
13.	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
14.	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
15.	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
16.	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
17.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	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
19.	NCT05324124	An Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Selpercatinib in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05324124	A1 abweichende Population
20.	NCT05338476	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO-292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338476	A1 abweichende Population
21.	NCT05338489	A 2-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of Itraconazole and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338489	A1 abweichende Population
22.	NCT05338502	An Open-Label, 3-Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of an H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor on the Single Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338502	A1 abweichende Population
23.	NCT05338515	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338515	A1 abweichende Population
24.	NCT05364645	A Randomized Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed w/ or w/o Selpercatinib in Participants With Non-Squamous RET Fusion-Positive Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Progression of Disease on Prior RET Directed Therapy (Lung-MAP Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05364645	A1 abweichende Population
25.	NCT05436912	Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-292 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05436912	
26.	NCT05468164	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05468164	A1 abweichende Population
27.	NCT05469100	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of LOXO-292. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469100	A1 abweichende Population
28.	NCT05469113	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO-292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469113	A1 abweichende Population
29.	NCT05630274	A Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-292 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630274	A1 abweichende Population
30.	NCT05630287	A Phase 1, Open-label, Two-part Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion, and the Absolute Bioavailability of [¹⁴ C]-LOXO-292 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630287	A1 abweichende Population
31.	NCT05668962	Restoration of Radioiodine Uptake With Selpercatinib in RET Fusion-Positive Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: A Phase 2 Study Performed in Collaboration With the International Thyroid Oncology Group (ITOG). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668962	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
32.	NCT05906836	Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single Dose Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05906836	A1 abweichende Population
33.	NCT06195228	A Retrospective and Prospective Real-world Study of Molecular Typing in the Treatment of Advanced Thyroid	A7 abweichender

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195228	Publikationstyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
34.	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
35.	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
36.	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
37.	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
38.	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
39.	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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	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]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002319-25	A4 keine patientenrelevanten Endpunkte
41.	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
42.	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
43.	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)			
44.	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
45.	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
46.	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
47.	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].	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772	
48.	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
49.	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
50.	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
51.	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
52.	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
53.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	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
55.	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
56.	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
57.	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
58.	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
59.	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
60.	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
61.	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:	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338489	
62.	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
63.	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
64.	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
65.	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
66.	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
67.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	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
69.	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
70.	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
71.	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
72.	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
73.	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
74.	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. [Zugriffsdatum: 04.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/	A1 abweichende Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2022/09/046009	
75.	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) 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	A2 abweichende Intervention
76.	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
77.	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
78.	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
79.	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
80.	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
81.	JPRN-jRCT2080225168	No title available. 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-jRCT2080225168	
82.	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
83.	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
84.	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
85.	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
86.	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
87.	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 4.3.2.3.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-133 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 4-133 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-133 (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> <ul style="list-style-type: none"> 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: <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 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 24. September 2021 befanden sich 806 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren, welche mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben, in der Studie. 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. Zu diesem Zeitpunkt waren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>45 Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome in der Studie.</p> <p>Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht:</p> <p><u>Kohorte 1</u> Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 2</u> Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 3</u> Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 4</u> Patienten mit MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität.</p> <p><u>Kohorte 5</u> Patienten mit fortgeschrittenem soliden 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> Patienten welche ansonsten für die Kohorten 1 – 5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor.</p> <p><u>Kohorte 7</u> 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	<ul style="list-style-type: none"> Alterationen im RET-Gen können Implikationen für die Pathogenese von Krebszellen beim Menschen haben. Eine Aktivierung des RET-Gens ist z. B. durch Gen-Fusionen und/oder Mutationen möglich. Selpercatinib hat sowohl <i>in vivo</i> als auch <i>in vitro</i> starke Aktivität als hoch-potenter, selektiver RET-Inhibitor gezeigt. Deshalb wird angenommen, dass Patienten mit soliden Tumoren, die eine Alteration des RET-Gens aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.
Methoden		
3	Probanden/Patienten	<p>Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24. September 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, Vereinigtes 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 MKIs mit Aktivität gegenüber RET. Anfänglich war der Nachweis einer Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer Alteration (über ein zertifiziertes Labor) des RET-Gens verlangt (Translokation und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). Messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität) Mindestalter: 18 Jahre <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 Verschlechterung innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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. • Für die Kohorten 1 bis 4: <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. • 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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Für Kohorte 4: <ul style="list-style-type: none"> • Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate • Für die Kohorte 5: Patienten, die ansonsten geeignet wären für <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. • Für die Kohorte 6: <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. • Für die Kohorte 7: <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 sollen. Zusätzlich ist keine gleichzeitige investigative Antitumorthérapie erlaubt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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 Wirkbereich 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 Myokardinfarktes innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn oder eine Verlängerung des QT Intervalls korrigiert für den Puls mittels QTcF > 470 ms während des Screenings. Korrektur von vermuteter medikamenteninduzierter QTcF Verlängerung kann nach Ermessen des Prüfarztes versucht werden, wenn dies sicher ist. • Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen oder begleitende schwerwiegende Erkrankung wie Hypertonie oder Diabetes trotz optimaler Behandlung. Ein Screening auf chronische medizinische Zustände ist nicht erforderlich. • Klinisch signifikantes aktives Malabsorptionssyndrom sowie jegliche medizinische Indikation, welche die gastrointestinale Absorption des Prüfpräparats einschränkt • Unkontrollierte symptomatische Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse • Unkontrollierte Hyperkalzämie oder Hypokalzämie • Schwangerschaft oder Stillzeit • Aktive sekundäre Tumorerkrankung mit Ausnahme von leichten Behandlungen von indolenten Tumoren • Überempfindlichkeit gegenüber jeglichen der Kapselbestandteilen oder flüssigen Bestandteile (bei Patienten die keine Kapseln schlucken können)
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten Selpercatinib in 28-Tages-Zyklen. In Phase 1 (Dosisescalation) betrug die Startdosis Selpercatinib 20 mg QD. Die Dosisescalation wurde fortgesetzt bis 240 mg BID. Das SRC entschied über die Dosierung für die Phase 2. Diese lag bei 160 mg BID.
5	Ziele	Ziel der Studie ist es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen sowie die Antitumoraktivität und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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"> • ORR (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) • Prozentualer Anteil der Tumorzellen, welche zum Zeitpunkt der Operation persistieren (gemäß IPRC und Prüfarzt) <p>Radiologische Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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 UEs und SUEs, Veränderungen in der Hämatologie und Blutchemie-Werten und Auswertung von körperlichen Untersuchungen, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm • Charakterisierung der Plasmakonzentration von neoadjuvanten 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 • 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 eines klassischen „3 + 3-Designs“ vorgenommen: Jeweils 3 bis 6 Patienten pro Dosis-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 UEs mit niedriger Prävalenz zu ermöglichen sowie um dem Aufnahmebedarf in die Studie gerecht zu werden. Die Fallzahl für Kohorte 1 wurde aus diesem Grund auf 250 Patienten erhöht. • Bis zu 50 Patienten können in Kohorte 6 aufgenommen werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten, die zuvor andere RET-Inhibitoren erhalten haben, zu verstehen.
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung (einarmige Studie).
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Einarmigkeit der Studie 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 basierem auf diesem Datenschnitt [41]. • 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 [41]. • 15. Juni 2021 (Interims-CSR, MTC; 15. Juni 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 13. Januar 2023 beinhaltet die neuesten verfügbaren Daten. Die Auswertungen dieses Datenschnitts sind im Anhang 4-M des vorliegenden Moduls dargestellt. <table border="1" data-bbox="523 1003 1385 1771"> <thead> <tr> <th data-bbox="523 1003 746 1084">Efficacy Analysis (N=45)</th> <th data-bbox="746 1003 975 1084">Analysis Set</th> <th data-bbox="975 1003 1254 1084">Beschreibung</th> <th data-bbox="1254 1003 1385 1084">Anzahl Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 1084 746 1771">Gesamtpopulation</td> <td data-bbox="746 1084 975 1771">Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-positiven Tumoren^a</td> <td data-bbox="975 1084 1254 1771">Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, außer nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder Schilddrüsenkarzinom, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.</td> <td data-bbox="1254 1084 1385 1771">45</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="523 1771 1385 1975">^aTumorentitäten: Pankreaskarzinom (n=12), Kolonkarzinom (n=10), Speicheldrüsenkarzinom (n=4), Sarkom (n=3), Primärtumor unbekanntes Ursprungs (n=3), Mammakarzinom (n=2), nicht-melanotischer Hautkrebs (n=2), Gallengangskarzinom (n=2), Xanthogranulom (n=2), Karzinoid (n=1), Ovarialkarzinom (n=1), Pulmonares Karzinosarkom (n=1), Rektaler neuroendokriner Tumor (n=1), Dünndarmkrebs (n=1)</p>	Efficacy Analysis (N=45)	Analysis Set	Beschreibung	Anzahl Patienten	Gesamtpopulation	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-positiven Tumoren ^a	Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, außer nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder Schilddrüsenkarzinom, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	45
Efficacy Analysis (N=45)	Analysis Set	Beschreibung	Anzahl Patienten							
Gesamtpopulation	Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-positiven Tumoren ^a	Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, außer nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder Schilddrüsenkarzinom, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	45							

		<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, Demographie, andere Baseline-Charakteristika und Dauer der Medikamentenexposition darzustellen. • Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anderweitig beschrieben, auf dem Safety Analysis Set. • In diesem Interims-CSR wurden die ORR, DOR, BOR und das progressionsfreie Überleben basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes des jeweiligen Standorts berichtet. • Für die HRQoL wurden deskriptive Ergebnisse für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosis und Kohorte. • Deskriptive Statistiken der pharmakokinetischen Parameter wurden für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosierung und Kohorte. Details der pharmakokinetischen Parameter werden in einem separaten Pharmakokinetik Bericht (Appendix 16.2.5.1) dargestellt. • Um den Mechanismus einer erworbenen Resistenz zu untersuchen, wurden Tumorgewebe, Blut oder Knochenmarksproben zum Zeitpunkt des Rückfalls angefordert, wenn möglich.
Resultate		
12	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	<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 45 Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, außer nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder Schilddrüsenkarzinom, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, berücksichtigt.</p> <p>Die 806 Patienten des Safety Analysis Sets teilten sich auf in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RET-Fusions-positives NSCLC (n=360) • RET-Fusions-positiver Schilddrüsenkrebs (n=56) • RET-Fusions-positive Krebsarten (nicht NSCLC oder Schilddrüse, n=45) • RET-Mutations-positives MTC (n=319) • RET-Mutation sowie Expressions-Abnormalitäten in anderen Krebsarten oder nicht-RET-modifizierten Krebsarten (n=26)
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p>	<p>Der erste Patient erhielt am 09. Mai 2017 die erste Dosis des Prüfpräparats. Die Studie ist aktuell noch laufend.</p>

ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); ALT: Alaninaminotransferase;
AST: Aspartataminotransferase; BID: Zweimal täglich (Bis In Die); cfDNA: circulating free tumor DNA;
CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxy Ribonucleic Acid); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response);
eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: Europäische
Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of
Cancer; HRQoL: Health-related quality of life; IPRC: Independent Pathology Review Committee; IRC: Unabhängiges
Expertenkomitee (Independent Review Committee); KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LPS: Lansky Performance Status;
MEN: Multiple endocrine Neoplasie; MKI: Multikinase-Inhibitor; ml: Milliliter; ms: Millisekunde; MTC: Medulläres
Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); MTD: Maximal tolerierbare Dosis; n: Anzahl der Patienten mit
Ereignis; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung
Cancer); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1;
PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; QD: Einmal täglich (Quaque Die); QLQ-C30: Core Quality of Life
Questionnaire C30; QTcF: QT correct Fridericia's Formel; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology;
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SRC: Safety Review
Committee; SRS: Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery); SUE: Schwerwiegendes UE;
UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal); ZNS: Zentrales
Nervensystem
a: Nach TREND Statement [50].

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

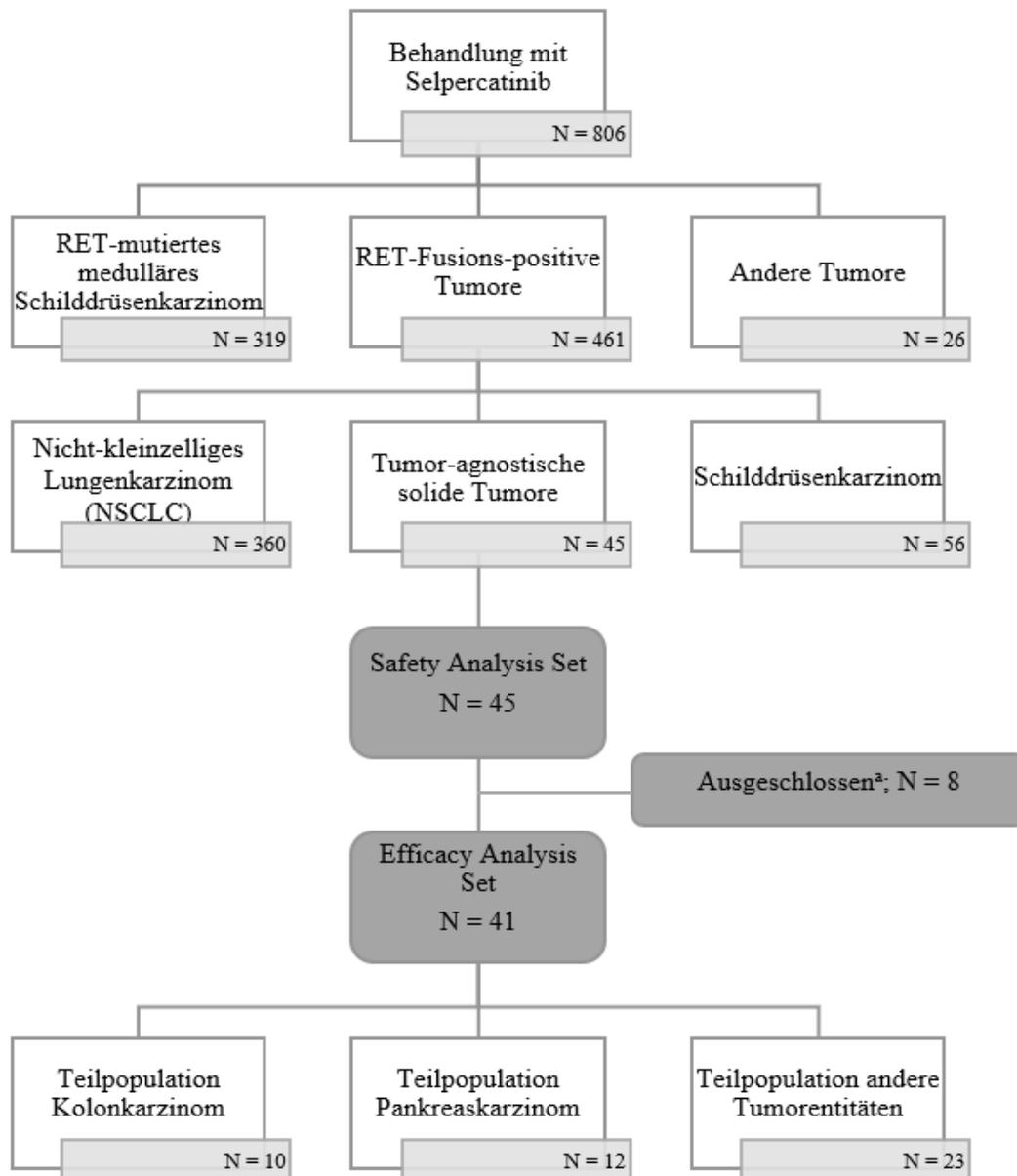


Abbildung 4-34: Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse

a: Patienten, die nicht mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt die erste Dosis Selpercatinib erhielten bzw. vor dem Datenschnitt aus jeglichem Grund abgebrochen haben, werden im Efficacy Analysis Set nicht berücksichtigt.

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 4-134 (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) (RET Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors; 24 September 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:

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallelen Gruppen.

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 handelt 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 handelt 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 handelt 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 (auch 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 Antitumor-Therapien, Behandlung und Studienverteilung sowie Dosismodifikation

Tabelle 4-135 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	9 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (20,0%)
≥ 50 kg	34 (75,6%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	36 (80,0%)
Gesamt	43 (95,6%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	45 (100,0%)

BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 4-136 (Anhang): Begleitmedikation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Patienten mit Begleitmedikation (n, %)	45 (100,0)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	23 (51,1)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	7 (15,6)
VICODIN	7 (15,6)
MORPHINE	5 (11,1)
MORPHINE SULFATE	5 (11,1)
OXYCODONE	5 (11,1)
HYDROMORPHONE	3 (6,7)
OXYCOCET	3 (6,7)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2 (4,4)
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	1 (2,2)
TARGIN	1 (2,2)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	19 (42,2)
ONDANSETRON	17 (37,8)
GRANISETRON	1 (2,2)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
ANILIDES	18 (40,0)
PARACETAMOL	18 (40,0)
THOMAPYRIN N	1 (2,2)
GLUCOCORTICOIDS	18 (40,0)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
PREDNISONE	7 (15,6)
DEXAMETHASONE	5 (11,1)
PREDNISOLONE	4 (8,9)
METHYLPREDNISOLONE	3 (6,7)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	1 (2,2)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (2,2)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	15 (33,3)
AMLODIPINE	9 (20,0)
AMLODIPINE BESILATE	5 (11,1)
NIFEDIPINE	4 (8,9)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	15 (33,3)
MACROGOL 3350	6 (13,3)
MAGNESIUM OXIDE	5 (11,1)
LACTULOSE	2 (4,4)
MOVICOL	2 (4,4)
MACROGOL	1 (2,2)
MAGNESIUM CITRATE	1 (2,2)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	15 (33,3)
IBUPROFEN	9 (20,0)
LOXOPROFEN SODIUM	4 (8,9)
ESFLURBIPROFEN	1 (2,2)
NAPROXEN	1 (2,2)
CONTACT LAXATIVES	14 (31,1)
SENNOSIDE A+B	6 (13,3)
SODIUM PICOSULFATE	4 (8,9)
BISACODYL	3 (6,7)
COLOXYL WITH SENNA	3 (6,7)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	1 (2,2)
ANTIPROPULSIVES	12 (26,7)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	8 (17,8)
LOPERAMIDE	4 (8,9)
LOMOTIL	3 (6,7)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	11 (24,4)
FAMOTIDINE	8 (17,8)
NIZATIDINE	1 (2,2)
RANITIDINE	1 (2,2)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
OTHER VIRAL VACCINES	11 (24,4)
OTHER VIRAL VACCINES	11 (24,4)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	9 (20,0)
LORAZEPAM	5 (11,1)
ALPRAZOLAM	2 (4,4)
OXAZEPAM	2 (4,4)
ETIZOLAM	1 (2,2)
TEMAZEPAM	1 (2,2)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	9 (20,0)
PREGABALIN	5 (11,1)
GABAPENTIN	4 (8,9)
MAGNESIUM	8 (17,8)
MAGNESIUM	5 (11,1)
MAGNESIUM OXIDE	2 (4,4)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE	1 (2,2)
OTHER ANTIEMETICS	8 (17,8)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	4 (8,9)
DRONABINOL	2 (4,4)
PROCHLORPERAZINE	2 (4,4)
PROMETHAZINE	1 (2,2)
PROTON PUMP INHIBITORS	8 (17,8)
PANTOPRAZOLE	3 (6,7)
OMEPRAZOLE	2 (4,4)
ESOMEPRAZOLE	1 (2,2)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (2,2)
ZEGERID	1 (2,2)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	8 (17,8)
DOCUSATE SODIUM	6 (13,3)
DOCUSATE	1 (2,2)
PARAFFIN, LIQUID	1 (2,2)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	1 (2,2)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	7 (15,6)
LOSARTAN	2 (4,4)
LOSARTAN POTASSIUM	2 (4,4)
AZILSARTAN	1 (2,2)
CANDESARTAN	1 (2,2)
VALSARTAN	1 (2,2)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	7 (15,6)
SPEKTRAMOX	5 (11,1)
PIP/TAZO	3 (6,7)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	7 (15,6)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	3 (6,7)
ALCLOMETASONE DIPROPIONATE	2 (4,4)
DESONIDE	1 (2,2)
TRIAMCINOLONE	1 (2,2)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	7 (15,6)
SODIUM CHLORIDE	6 (13,3)
POTASSIUM CHLORIDE	2 (4,4)
MAGNESIUM SULFATE	1 (2,2)
HEPARIN GROUP	7 (15,6)
ENOXAPARIN SODIUM	3 (6,7)
TINZAPARIN SODIUM	2 (4,4)
ENOXAPARIN	1 (2,2)
HEPARIN	1 (2,2)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	7 (15,6)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	4 (8,9)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	3 (6,7)
MAGIC MOUTHWASH	1 (2,2)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	7 (15,6)
ESCITALOPRAM OXALATE	4 (8,9)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
SERTRALINE	1 (2,2)
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	7 (15,6)
RINGER-LACTATE	3 (6,7)
LACTEC	2 (4,4)
DEXTROSE IN LACTATED RINGER'S	1 (2,2)
ELECTROLYTES NOS	1 (2,2)
VITAMIN D AND ANALOGUES	7 (15,6)
COLECALCIFEROL	3 (6,7)
ALFACALCIDOL	2 (4,4)
VITAMIN D NOS	2 (4,4)
ERGOCALCIFEROL	1 (2,2)
ACE INHIBITORS, PLAIN	6 (13,3)
LISINAPRIL	3 (6,7)
BENZAEPRIIL	1 (2,2)
BENZAEPRIIL HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
RAMIPRIL	1 (2,2)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	6 (13,3)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
BISOPROLOL	2 (4,4)
BISOPROLOL FUMARATE	2 (4,4)
ATENOLOL	1 (2,2)
METOPROLOL	1 (2,2)
METOPROLOL SUCCINATE	1 (2,2)
BILE ACID PREPARATIONS	6 (13,3)
URSODEOXYCHOLIC ACID	6 (13,3)
ENZYME PREPARATIONS	6 (13,3)
PANCREATIN	4 (8,9)
PANCRELIPASE	2 (4,4)
FLUOROQUINOLONES	6 (13,3)
CIPROFLOXACIN	3 (6,7)
LEVOFLOXACIN	2 (4,4)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
SITAFLOXACIN	1 (2,2)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	6 (13,3)
SIMVASTATIN	3 (6,7)
ATORVASTATIN	2 (4,4)
ATORVASTATIN CALCIUM	1 (2,2)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (13,3)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (13,3)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	6 (13,3)
ACETYLSALICYLIC ACID	6 (13,3)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	5 (11,1)
PROBIOTICS NOS	3 (6,7)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	1 (2,2)
BACTERIA NOS	1 (2,2)
BIO-THREE	1 (2,2)
VSL#3	1 (2,2)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	5 (11,1)
CALCIUM CARBONATE W/COLECALCIFEROL/MINERALS N	1 (2,2)
CALCIUM CITRATE W/VITAMIN D NOS	1 (2,2)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	1 (2,2)
LEKOVIT CA	1 (2,2)
SUPER CAL600-MG300	1 (2,2)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	5 (11,1)
APIXABAN	3 (6,7)
EDOXABAN TOSILATE	1 (2,2)
RIVAROXABAN	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	5 (11,1)
INSULIN LISPRO	3 (6,7)
INSULIN ASPART	2 (4,4)
INSULIN	1 (2,2)
INSULIN GLULISINE	1 (2,2)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	5 (11,1)
MIRTAZAPINE	4 (8,9)
TRAZODONE	1 (2,2)
VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	5 (11,1)
FENTANYL	4 (8,9)
FENTANYL CITRATE	2 (4,4)
PETHIDINE	1 (2,2)
POTASSIUM	5 (11,1)
POTASSIUM	3 (6,7)
POTASSIUM CHLORIDE	3 (6,7)
SULFONAMIDES, PLAIN	5 (11,1)
FUROSEMIDE	5 (11,1)
THYROID HORMONES	5 (11,1)
LEVOTHYROXINE SODIUM	3 (6,7)
LEVOTHYROXINE	2 (4,4)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	4 (8,9)
DICLOFENAC	2 (4,4)
INDOMETACIN	1 (2,2)
KETOROLAC	1 (2,2)
AMIDES	4 (8,9)
LIDOCAINE	4 (8,9)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	4 (8,9)
ZOLPIDEM TARTRATE	2 (4,4)
ESZOPICLONE	1 (2,2)
ZOPICLONE	1 (2,2)
BIGUANIDES	4 (8,9)
METFORMIN	3 (6,7)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
CALCIUM	4 (8,9)
CALCIUM	2 (4,4)
CALCIUM LACTATE	1 (2,2)
CALCIUM LACTATE GLUCONATE	1 (2,2)
CALCIUM COMPOUNDS	4 (8,9)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
CALCIUM CARBONATE	4 (8,9)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	4 (8,9)
KETOCONAZOLE	2 (4,4)
CLOTRIMAZOLE	1 (2,2)
ECONAZOLE NITRATE	1 (2,2)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	4 (8,9)
DENOSUMAB	4 (8,9)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	4 (8,9)
REBAMIPIDE	2 (4,4)
SUCRALFATE	2 (4,4)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	4 (8,9)
ARTIFICIAL TEARS	1 (2,2)
HYALURONATE SODIUM	1 (2,2)
MACROGOL 400	1 (2,2)
XANTOFYL	1 (2,2)
OTHER OPIOIDS	4 (8,9)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	3 (6,7)
VALORON N	1 (2,2)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	4 (8,9)
ALLOPURINOL	4 (8,9)
PYRAZOLONES	4 (8,9)
METAMIZOLE SODIUM	4 (8,9)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	4 (8,9)
CURCUMA LONGA RHIZOME	2 (4,4)
ALLIUM SATIVUM	1 (2,2)
HERBAL PREPARATION	1 (2,2)
PLANTAGO OVATA	1 (2,2)
VACCINIUM MACROCARPON	1 (2,2)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	3 (6,7)
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 (4,4)
SERETIDE	1 (2,2)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	3 (6,7)
CARVEDILOL	3 (6,7)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	3 (6,7)
ALUMINIUM HYDROXIDE W/DIPHENHYDRAMINE/MAGNESI	1 (2,2)
CLOTRIMAZOLE	1 (2,2)
NYSTATIN	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TOPICAL USE	3 (6,7)
LOXOPROFEN SODIUM	2 (4,4)
KETOPROFEN	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	3 (6,7)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	2 (4,4)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	1 (2,2)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	1 (2,2)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	3 (6,7)
FERROUS SULFATE	3 (6,7)
MUCOLYTICS	3 (6,7)
ACETYLCYSTEINE	1 (2,2)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
L-CARBOCYSTEINE	1 (2,2)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	3 (6,7)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	2 (4,4)
ACICLOVIR	1 (2,2)
VALACICLOVIR	1 (2,2)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (6,7)
BILASTINE	2 (4,4)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	2 (4,4)
DESLORATADINE	1 (2,2)
PIPERAZINE DERIVATIVES	3 (6,7)
CETIRIZINE	1 (2,2)
CYCLIZINE	1 (2,2)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	1 (2,2)
PROPULSIVES	3 (6,7)
DOMPERIDONE	1 (2,2)
METOCLOPRAMIDE	1 (2,2)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	3 (6,7)
SALBUTAMOL SULFATE	2 (4,4)
TERBUTALINE SULFATE	1 (2,2)
SODIUM	3 (6,7)
SODIUM CHLORIDE	3 (6,7)
AMINOALKYL ETHERS	2 (4,4)
DIPHENHYDRAMINE	1 (2,2)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	2 (4,4)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
HYZAAR	2 (4,4)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	2 (4,4)
CLINDAMYCIN	1 (2,2)
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	1 (2,2)
BELLADONNA ALKALOIDS, TERTIARY AMINES	2 (4,4)
HYOSCYAMINE	1 (2,2)
HYOSCYAMINE SULFATE	1 (2,2)
BISPHOSPHONATES	2 (4,4)
ALENDRONATE SODIUM	1 (2,2)
PAMIDRONATE DISODIUM	1 (2,2)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	2 (4,4)
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2 (4,4)
BUTYROPHENONE DERIVATIVES	2 (4,4)
HALOPERIDOL	2 (4,4)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	2 (4,4)
BACTRIM	2 (4,4)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	2 (4,4)
FLUROMETHOLONE	1 (2,2)
PREDNISOLONE ACETATE	1 (2,2)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	2 (4,4)
OLANZAPINE	1 (2,2)
QUETIAPINE	1 (2,2)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES	2 (4,4)
METHADONE	2 (4,4)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	2 (4,4)
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	2 (4,4)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	2 (4,4)
SILDENAFIL	1 (2,2)
TADALAFIL	1 (2,2)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	2 (4,4)
FOLIC ACID	2 (4,4)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES	2 (4,4)
HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE	2 (4,4)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	2 (4,4)
INSULIN DEGLUDEC	1 (2,2)
INSULIN GLARGINE	1 (2,2)
IRON PREPARATIONS	2 (4,4)
FERUMOXYTOL	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
IRON	1 (2,2)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	2 (4,4)
FERRIC CARBOXYMALTOSE	1 (2,2)
FERRIC SODIUM GLUCONATE COMPLEX	1 (2,2)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	2 (4,4)
MELATONIN	2 (4,4)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	2 (4,4)
CENTRUM SILVER	2 (4,4)
NITROFURAN DERIVATIVES	2 (4,4)
NITROFURANTOIN	2 (4,4)
OPIOID ANESTHETICS	2 (4,4)
FENTANYL	2 (4,4)
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
OTHER ANTIALLERGICS	2 (4,4)
BEPOTASTINE BESILATE	1 (2,2)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
OTHER ANTIEPILEPTICS	2 (4,4)
LEVETIRACETAM	2 (4,4)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON- STEROIDS	2 (4,4)
CURCUMIN	1 (2,2)
NABUMETONE	1 (2,2)
OTHER BLOOD PRODUCTS	2 (4,4)
RED BLOOD CELLS	1 (2,2)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	1 (2,2)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	2 (4,4)
BACLOFEN	1 (2,2)
CYCLOBENZAPRINE	1 (2,2)
OTHER DERMATOLOGICALS	2 (4,4)
GUAIAZULENE	2 (4,4)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	2 (4,4)
HEPARINOID	2 (4,4)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	2 (4,4)
PROPOFOL	2 (4,4)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	2 (4,4)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
SUVOREXANT	1 (2,2)
PURINE DERIVATIVES	2 (4,4)
PENTOXIFYLLINE	2 (4,4)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (4,4)
CEFUROXIME	1 (2,2)
CEFUROXIME AXETIL	1 (2,2)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	2 (4,4)
WHITE SOFT PARAFFIN	2 (4,4)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2 (4,4)
GLUCOSE	1 (2,2)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (2,2)
THIAZIDES, PLAIN	2 (4,4)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	2 (4,4)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	2 (4,4)
CYANOCOBALAMIN	1 (2,2)
MECOBALAMIN	1 (2,2)
ACTH	1 (2,2)
TETRACOSACTIDE	1 (2,2)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	1 (2,2)
SPIRONOLACTONE	1 (2,2)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	1 (2,2)
TAMSULOSIN	1 (2,2)
AMINOSALICYLIC ACID AND SIMILAR AGENTS	1 (2,2)
MESALAZINE	1 (2,2)
ANTACIDS WITH ANTIFLATULENTS	1 (2,2)
SIMECO	1 (2,2)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	1 (2,2)
AZELASTINE	1 (2,2)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS III	1 (2,2)
AMIODARONE	1 (2,2)
ANTIBIOTICS	1 (2,2)
NYSTADERMAL	1 (2,2)
ANTICHOLINERGICS	1 (2,2)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (2,2)
ANTIDOTES	1 (2,2)
GLYCYRON	1 (2,2)
SUGAMMADEX SODIUM	1 (2,2)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	1 (2,2)
DIPHENHYDRAMINE	1 (2,2)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	1 (2,2)
ASCORBIC ACID	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
BELLADONNA ALKALOIDS, SEMISYNTHETIC, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (2,2)
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	1 (2,2)
BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES	1 (2,2)
MEBENDAZOLE	1 (2,2)
BENZOMORPHAN DERIVATIVES	1 (2,2)
PENTAZOCINE	1 (2,2)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE, AND OTHER DIURETICS	1 (2,2)
TENORETIC	1 (2,2)
BILE ACID SEQUESTRANTS	1 (2,2)
COLESTYRAMINE	1 (2,2)
BIOFLAVONOIDS	1 (2,2)
QUERCETIN	1 (2,2)
BISMUTH PREPARATIONS	1 (2,2)
BISMUTH SUBSALICYLATE	1 (2,2)
CALCITONIN PREPARATIONS	1 (2,2)
CALCITONIN	1 (2,2)
CARBOHYDRATES	1 (2,2)
GLUCOSE	1 (2,2)
CARIES PROPHYLACTIC AGENTS	1 (2,2)
XYLITOL	1 (2,2)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	1 (2,2)
OBETROL	1 (2,2)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM AND MAGNESIUM COMPOUNDS	1 (2,2)
ALUDROX	1 (2,2)
COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS	1 (2,2)
RISTFOR	1 (2,2)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (2,2)
VITAMEDIN	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS	1 (2,2)
FLUTICASONE PROPIONATE	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY	1 (2,2)
BUDESONIDE	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (2,2)
DEXAMETHASONE	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, COMBINATIONS	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, COMBINATION	1 (2,2)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1 (2,2)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
COXIBS	1 (2,2)
CELECOXIB	1 (2,2)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	1 (2,2)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	1 (2,2)
DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES	1 (2,2)
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	1 (2,2)
MIRABEGRON	1 (2,2)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (2,2)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (2,2)
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (2,2)
CEFEPIME	1 (2,2)
GENERAL NUTRIENTS	1 (2,2)
NUTRIENTS NOS	1 (2,2)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	1 (2,2)
VANCOMYCIN	1 (2,2)
HALOGENATED HYDROCARBONS	1 (2,2)
DESFLURANE	1 (2,2)
I.V. SOLUTIONS	1 (2,2)
PHYSIO 140	1 (2,2)
IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	1 (2,2)
MOXONIDINE	1 (2,2)
INDIFFERENT PREPARATIONS	1 (2,2)
UREA HYDROGEN PEROXIDE	1 (2,2)
INFLUENZA VACCINES	1 (2,2)
INFLUENZA VACCINE	1 (2,2)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE- OR LONG-ACTING COMBINED WITH FAST-ACTING	1 (2,2)
INSULIN ASPART W/INSULIN DEGLUDEC	1 (2,2)
INTRAVAGINAL CONTRACEPTIVES	1 (2,2)
NUVARING	1 (2,2)
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 (2,2)
INTEGRA PLUS	1 (2,2)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (2,2)
MONTELUKAST SODIUM	1 (2,2)
LINCOSAMIDES	1 (2,2)
CLINDAMYCIN	1 (2,2)
MENINGOCOCCAL VACCINES	1 (2,2)
MENINGOCOCCAL VACCINE	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
MONOBACTAMS	1 (2,2)
AZTREONAM	1 (2,2)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (2,2)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (2,2)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	1 (2,2)
AMITRIPTYLINE	1 (2,2)
OPHTHALMOLOGICALS	1 (2,2)
OPHTHALMOLOGICALS	1 (2,2)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	1 (2,2)
TUSSIONEX PENNKINETIC	1 (2,2)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (2,2)
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	1 (2,2)
OTHER ANTI-DEMENTIA DRUGS	1 (2,2)
MEMANTINE	1 (2,2)
OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS	1 (2,2)
EPOETIN ALFA	1 (2,2)
OTHER ANTIBACTERIALS	1 (2,2)
FOSFOMYCIN	1 (2,2)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	1 (2,2)
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (2,2)
HYPOCHLOROUS ACID	1 (2,2)
OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS	1 (2,2)
DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL MONOHYDRATE	1 (2,2)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	1 (2,2)
ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	1 (2,2)
OTHER COLD PREPARATIONS	1 (2,2)
MENTHOL	1 (2,2)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (2,2)
LUBIPROSTONE	1 (2,2)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (2,2)
SIMETICONE	1 (2,2)
OTHER MINERAL PRODUCTS	1 (2,2)
K-PHOS NEUTRAL	1 (2,2)
OTHER PARASYMPATHOMIMETICS	1 (2,2)
PILOCARPINE	1 (2,2)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (2,2)
ROCURONIUM BROMIDE	1 (2,2)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (2,2)

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
AZ	1 (2,2)
OXICAMS	1 (2,2)
MELOXICAM	1 (2,2)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	1 (2,2)
AMOXICILLIN	1 (2,2)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (2,2)
NALDEMEDINE TOSILATE	1 (2,2)
PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES	1 (2,2)
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
PNEUMOCOCCAL VACCINES	1 (2,2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	1 (2,2)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLISM	1 (2,2)
COLCHICINE	1 (2,2)
PROGESTOGENS	1 (2,2)
DESOGESTREL	1 (2,2)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	1 (2,2)
TRETINOIN	1 (2,2)
SULFONYLUREAS	1 (2,2)
GLIMEPIRIDE	1 (2,2)
SYMPATHOMIMETICS USED AS DECONGESTANTS	1 (2,2)
ADVANCED EYE RELIEF REDNESS INSTANT RELIEF	1 (2,2)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP	1 (2,2)
TRIMEBUTINE MALEATE	1 (2,2)
TETRACYCLINE AND DERIVATIVES	1 (2,2)
TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
TETRACYCLINES	1 (2,2)
DEMECLOCYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (2,2)
THIAZIDES AND POTASSIUM IN COMBINATION	1 (2,2)
SALURES-K	1 (2,2)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (2,2)
CEFTRIAZONE SODIUM	1 (2,2)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	1 (2,2)
VITAMEDIN INTRAVENOUS	1 (2,2)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (2,2)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (2,2)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, HIGH OSMOLAR X-RAY CONTRAST MEDIA	1 (2,2)
IOXITALAMATE MEGLUMINE	1 (2,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Die Patienten werden innerhalb jedes Preferred Terms einmal gezählt.</p> <p>Die gemeldeten Medikamentenbegriffe wurden anhand des WHO Drug Dictionary (Version September 2015) kodiert.</p> <p>Die Medikamente sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit sortiert.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-137 (Anhang): Nachfolgenden Antitumor-Therapien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Kategorie Unterkategorie	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Jede nachfolgende Antitumor-Therapie (n, %)	5 (11,1)
Art der nachfolgenden Antitumor-Therapie [1] (n, %)	
Chemotherapie	4 (8,9)
Zielgerichtete Therapie	3 (6,7)
Bestrahlung	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>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.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-138 (Anhang): Behandlung und Studienverteilung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Status	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Patienten, die mindestens eine Dosis von 160 mg BID erhalten haben [1] (n, %)	44 (97,8)
Startdosis von 160 mg BID	43 (95,6)
Intra-patientische Dosisescalation auf 160 mg BID	1 (2,2)
Fortgesetzte Behandlung nach Progress (n, %)	11 (24,4)
Status der Behandlung (n, %)	

Status	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=45)
Abgebrochen	24 (53,3)
Laufend	21 (46,7)
Grund für den Behandlungsabbruch (n, %)	
Progress	13 (28,9)
Unerwünschtes Ereignis	4 (8,9)
Rücknahme der Einwilligung	2 (4,4)
Tod	2 (4,4)
Andere	2 (4,4)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (2,2)
Status der Studie (n, %)	
Abgebrochen	22 (48,9)
Laufend	23 (51,1)
Grund für den Studienabbruch (n, %)	
Tod	19 (42,2)
Rücknahme der Einwilligung	2 (4,4)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (2,2)
Studienzeit (TOS) (Monate) [2]	
n	45
Mittelwert	12,24
Standardabweichung	9,998
Median	9,46
Minimum	1,4
Maximum	44,0

Status	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=45)
<p>BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-139 (Anhang): Dosismodifikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Status	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=45)
Jegliche Dosisreduktion (n, %)	13 (28,9)
Unerwünschtes Ereignis	13 (28,9)
Andere Gründe	1 (2,2)
Jegliche zurückgehaltene Dosis (n, %)	28 (62,2)
Unerwünschtes Ereignis	25 (55,6)
Andere Gründe	9 (20,0)
Jegliche Dosiserhöhung (n, %)	7 (15,6)
Erhöhung der intra-patientischen Dosis	1 (2,2)
Erneute Dosiserhöhung	4 (8,9)
Andere Gründe	3 (6,7)
Dosis, auf die die ursprüngliche Dosis reduziert wurde (n, %)	
120 mg/Dosis	6 (13,3)
80 mg/Dosis	4 (8,9)
40 mg/Dosis	3 (6,7)
<p>mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Anhang 4-H: Mediane Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30– weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-140 (Anhang): Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib	
	Kohorte Tumoragnostik (N=41)	Kohorte Tumoragnostik (N'=28)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	5,55 (0,00; 30,88)	11,02 (0,95; 30,88)
Q1-Q3	0,03-13,90	4,90-16,87
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	21 (51,2)	8 (28,6)
≥ 6 und < 12 Monate	8 (19,5)	8 (28,6)
≥ 12 und < 18 Monate	6 (14,6)	6 (21,4)
≥ 18 und < 24 Monate	1 (2,4)	1 (3,6)
≥ 24 und < 30 Monate	3 (7,3)	3 (10,7)
≥ 30 Monate	2 (4,9)	2 (7,1)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Anhang 4-I: Analysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)**Anhang 4-II: Zusammenfassende Statistik zur Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)**

Tabelle 4-141 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	40,1 (29,22)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-61,1
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	28,9 (21,03)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-8,9 (22,91)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (44,0)
Stabiler Status	7 (28,0)
Verschlechterung	7 (28,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	24,9 (18,23)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-9,0 (30,76)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 33,3)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (42,9)
Stabiler Status	5 (23,8)
Verschlechterung	7 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	21,1 (20,25)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-14,0 (34,91)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (47,4)
Stabiler Status	4 (21,1)
Verschlechterung	6 (31,6)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	22,2 (21,15)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-8,5 (31,80)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 55,6)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	3 (17,6)
Verschlechterung	7 (41,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	20,3 (13,74)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-11,1 (29,13)
Median (min; max)	-11,1 (-66,7; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (52,9)
Stabiler Status	3 (17,6)
Verschlechterung	5 (29,4)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	27,8 (20,92)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-8,3 (33,21)
Median (min; max)	-11,1 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (58,3)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	5 (41,7)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	30,9 (27,65)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	2,5 (34,15)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 55,6)
Q1-Q3	-33,3-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	2 (22,2)
Verschlechterung	4 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	34,9 (29,70)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Median (min; max)	22,2 (11,1; 100,0)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (22,62)
Median (min; max)	11,1 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	1 (14,3)
Verschlechterung	4 (57,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	26,7 (16,85)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-2,2 (30,83)
Median (min; max)	-11,1 (-44,4; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (60,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	13,0 (11,56)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-13,0 (30,60)
Median (min; max)	-11,1 (-44,4; 16,7)
Q1-Q3	-44,4-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (33,3)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (11,11)
Median (min; max)	22,2 (11,1; 33,3)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-3,7 (12,83)
Median (min; max)	-11,1 (-11,1; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 31 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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-5,6 (7,86)
Median (min; max)	-5,6 (-11,1; 0,0)
Q1-Q3	-11,1-0,0
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)	22,2 (15,71)
Median (min; max)	22,2 (11,1; 33,3)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	5,6 (7,86)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 11,1)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	48,1 (25,98)
Median (min; max)	50,0 (11,1; 77,8)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-13,0 (32,52)
Median (min; max)	-11,1 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (66,7)
Stabiler Status	1 (16,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-142 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	39,9 (35,81)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	20,0 (28,46)
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)	25
Mittelwert (STD)	-17,3 (34,85)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 50,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (48,0)
Stabiler Status	9 (36,0)
Verschlechterung	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	11,1 (15,21)
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)	21
Mittelwert (STD)	-23,0 (32,26)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (57,1)
Stabiler Status	7 (33,3)
Verschlechterung	2 (9,5)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	9,6 (16,96)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-27,2 (33,89)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 16,7)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (57,9)
Stabiler Status	6 (31,6)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	9,8 (19,60)
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)	17
Mittelwert (STD)	-18,6 (38,59)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	6 (35,3)
Verschlechterung	3 (17,6)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	7,8 (11,96)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-20,6 (31,47)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	15,3 (25,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-13,9 (35,41)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 50,0)
Q1-Q3	-41,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	9,3 (12,11)
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)	9
Mittelwert (STD)	-13,0 (29,79)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (13,11)
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)	7
Mittelwert (STD)	-2,4 (15,00)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (13,94)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (26,35)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	38,9 (37,52)
Median (min; max)	25,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	16,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-33,3 (40,82)
Median (min; max)	-25,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	3 (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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-143 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	13,7 (20,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	1,3 (4,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-10,0 (21,52)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (28,0)
Stabiler Status	17 (68,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,8 (3,64)
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)	21
Mittelwert (STD)	-9,5 (21,46)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	16 (76,2)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	0,9 (3,82)
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)	19
Mittelwert (STD)	-9,6 (22,44)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (21,1)
Stabiler Status	15 (78,9)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	2,0 (5,54)
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)	17
Mittelwert (STD)	-6,9 (23,61)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (11,8)
Stabiler Status	14 (82,4)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
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 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-10,8 (23,53)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	4 (23,5)
Stabiler Status	13 (76,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	4,2 (7,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-8,3 (26,11)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-7,4 (16,90)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	7 (77,8)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (8,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (8,13)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (9,13)
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)	5
Mittelwert (STD)	3,3 (7,45)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	5,6 (8,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-13,9 (12,55)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (66,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-144 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	14,3 (23,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	12,0 (23,33)
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)	25
Mittelwert (STD)	2,7 (23,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (16,0)
Stabiler Status	16 (64,0)
Verschlechterung	5 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	7,9 (14,55)
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)	21
Mittelwert (STD)	1,6 (16,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (9,5)
Stabiler Status	16 (76,2)
Verschlechterung	3 (14,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	1,8 (7,65)
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)	19
Mittelwert (STD)	-5,3 (12,49)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	16 (84,2)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	5,9 (13,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-2,0 (14,29)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (11,8)
Stabiler Status	14 (82,4)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	2,0 (8,08)
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)	17
Mittelwert (STD)	-5,9 (17,62)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	4 (23,5)
Stabiler Status	12 (70,6)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
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 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-8,3 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	9 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 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 16 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)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (12,60)
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)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (19,25)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 22 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 22 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	22,2 (27,22)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	4 (66,7)
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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-145 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	29,8 (29,17)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	22,7 (23,01)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-5,3 (31,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (24,0)
Stabiler Status	15 (60,0)
Verschlechterung	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	14,3 (16,90)
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)	21
Mittelwert (STD)	-12,7 (32,45)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (42,9)
Stabiler Status	8 (38,1)
Verschlechterung	4 (19,0)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	12,3 (19,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-15,8 (39,08)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	13,7 (20,61)
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)	17
Mittelwert (STD)	-11,8 (37,16)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	11,8 (16,42)
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)	17
Mittelwert (STD)	-15,7 (37,49)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	7 (41,2)
Verschlechterung	3 (17,6)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	11,1 (16,41)
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)	12
Mittelwert (STD)	-19,4 (33,21)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 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 16 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 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	28,6 (12,60)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (16,27)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 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 22 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	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (19,25)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	33,3 (33,33)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (50,92)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-66,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 31 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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (70,71)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-66,7
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)	50,0 (23,57)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	27,8 (13,61)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-33,3 (29,81)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (66,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-146 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	36,9 (35,53)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	6,7 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-29,3 (37,66)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (48,0)
Stabiler Status	12 (48,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	3,2 (10,03)
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)	21
Mittelwert (STD)	-30,2 (39,31)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	1 (4,8)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
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 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-35,1 (37,64)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (52,6)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	2,0 (8,08)
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)	17
Mittelwert (STD)	-25,5 (38,24)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	3,9 (11,07)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-27,5 (37,70)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
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 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-27,8 (34,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-22,2 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (12,60)
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)	7
Mittelwert (STD)	-14,3 (37,80)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (36,51)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-22,2 (38,49)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	38,9 (44,31)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-38,9 (57,41)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-100,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-147 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	26,2 (31,89)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	13,3 (25,46)
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)	25
Mittelwert (STD)	-12,0 (30,25)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (36,0)
Stabiler Status	13 (52,0)
Verschlechterung	3 (12,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	12,7 (24,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-11,1 (35,49)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (33,3)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	4 (19,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	8,8 (18,73)
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)	19
Mittelwert (STD)	-14,0 (33,91)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	15,7 (23,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	-5,9 (35,81)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (17,6)
Stabiler Status	12 (70,6)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	7,8 (14,57)
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)	17
Mittelwert (STD)	-11,8 (28,73)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	5 (29,4)
Stabiler Status	11 (64,7)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 13 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
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-11,1 (21,71)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 16 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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-18,5 (24,22)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (44,4)
Stabiler Status	5 (55,6)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	14,3 (17,82)
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)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (23,00)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-13,3 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-22,2 (19,25)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-22,2 (19,25)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
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)	-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 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
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (47,14)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
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)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	16,7 (40,82)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-44,4 (40,37)
Median (min; max)	-50,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (66,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-148 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	22,6 (30,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	21,3 (28,67)
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)	25
Mittelwert (STD)	-2,7 (25,31)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (24,0)
Stabiler Status	14 (56,0)
Verschlechterung	5 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	11,1 (16,10)
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)	21
Mittelwert (STD)	-7,9 (25,61)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (33,3)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	3 (14,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	12,3 (16,52)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-8,8 (31,12)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	3 (15,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	13,7 (16,91)
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)	17
Mittelwert (STD)	-3,9 (23,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (29,4)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	3 (17,6)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	7,8 (14,57)
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)	17
Mittelwert (STD)	-9,8 (22,87)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	25,0 (25,13)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	2,8 (22,29)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	3 (25,0)
Zyklus 16 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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-7,4 (27,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (44,4)
Stabiler Status	3 (33,3)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	23,8 (31,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (23,00)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (18,26)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 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	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 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 25 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (19,25)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	33,3 (29,81)
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)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (32,77)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	1 (16,7)
Verschlechterung	3 (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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</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)

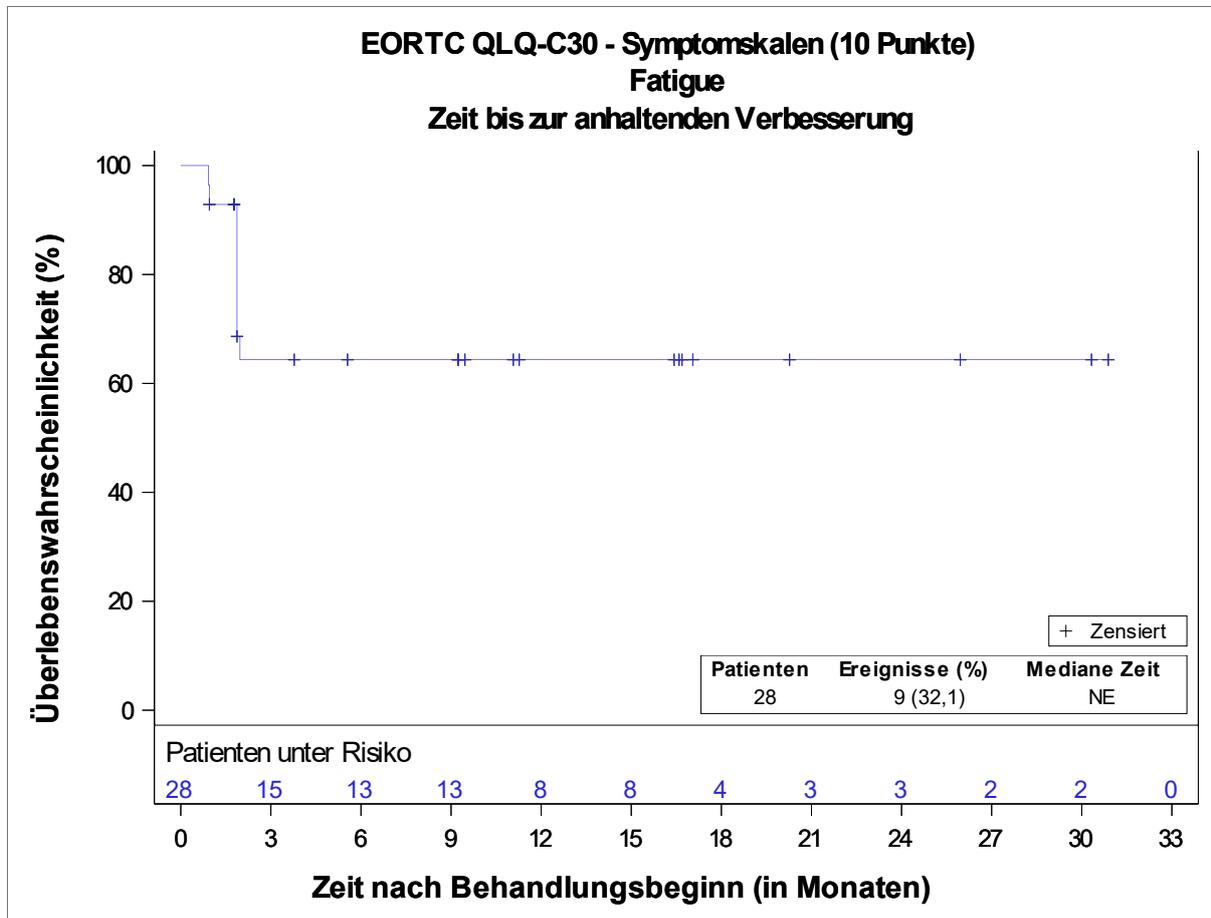


Abbildung 4-35 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

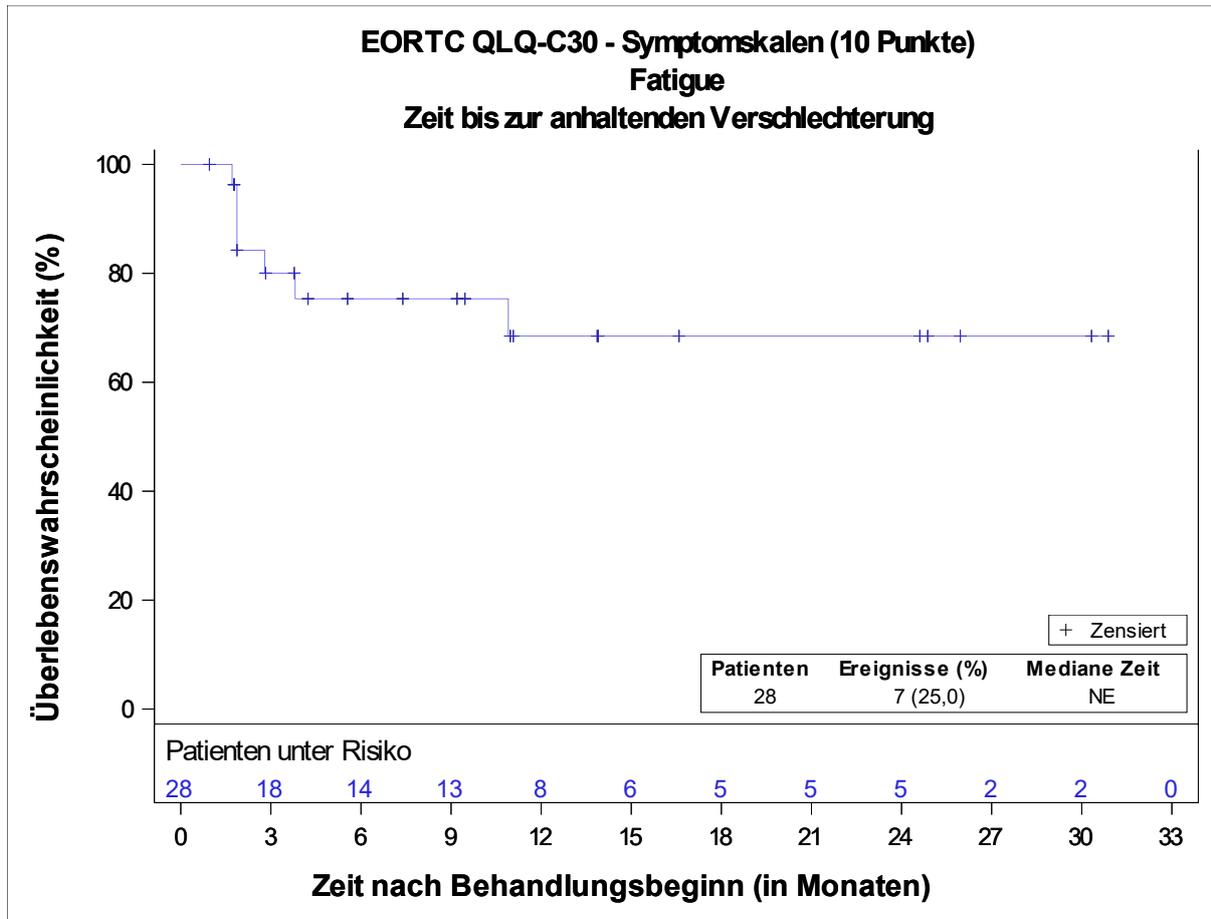


Abbildung 4-36 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

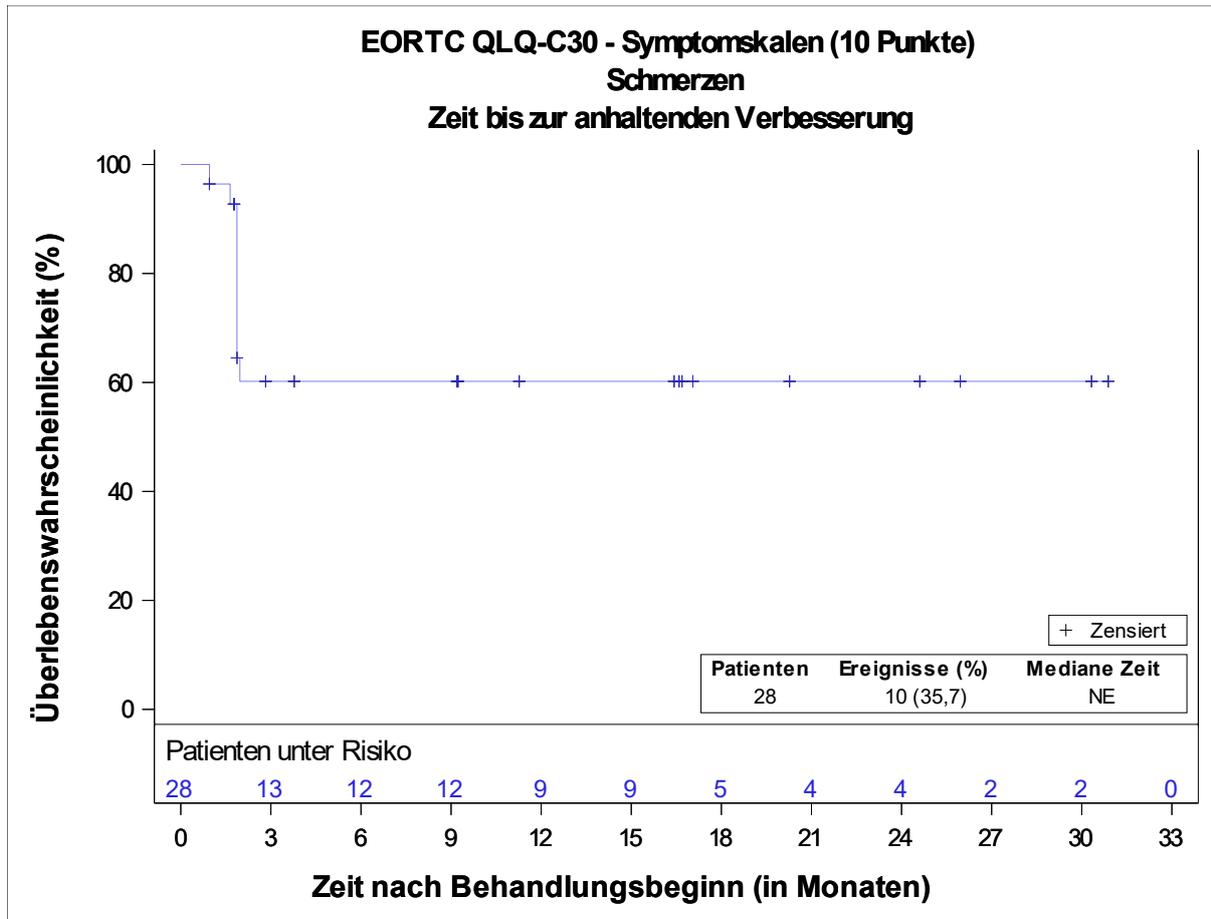


Abbildung 4-37 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

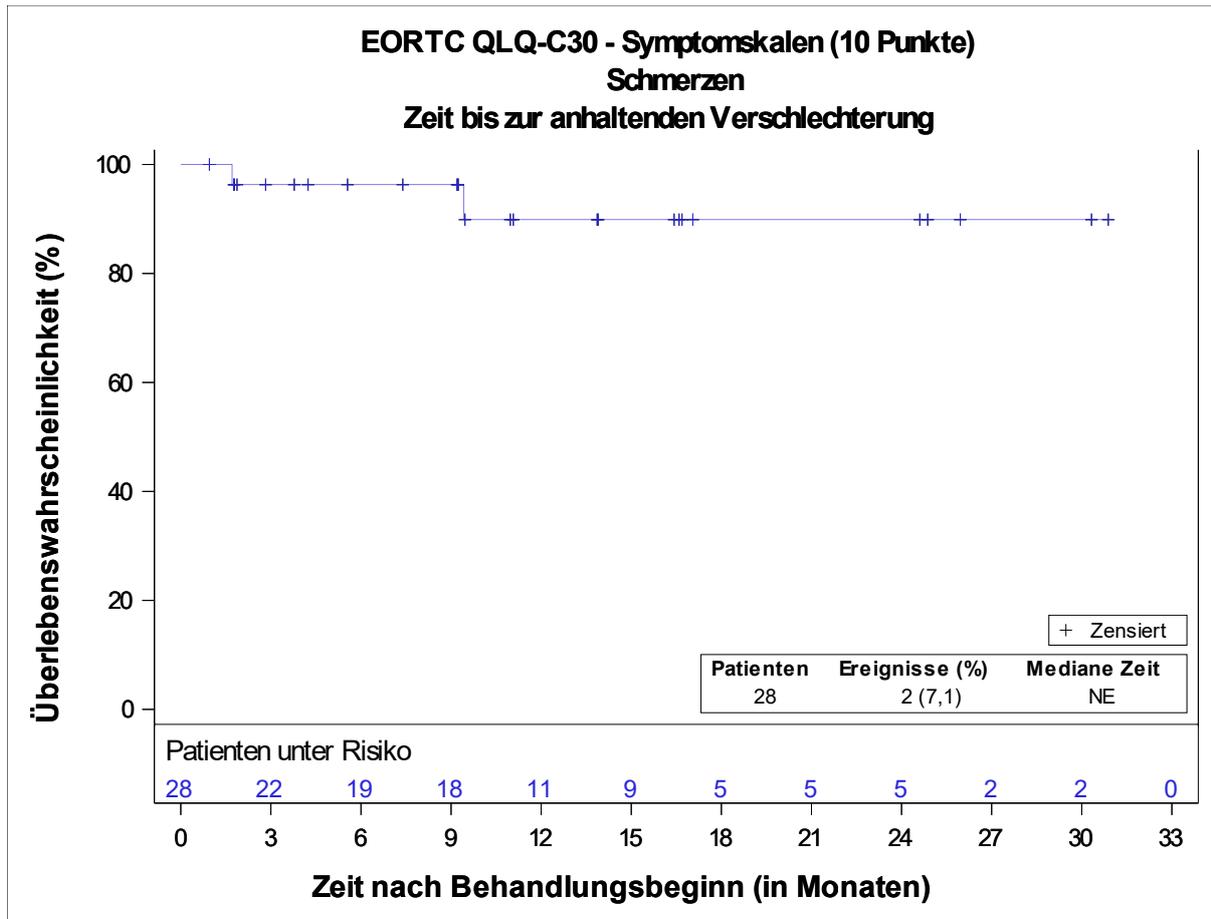


Abbildung 4-38 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

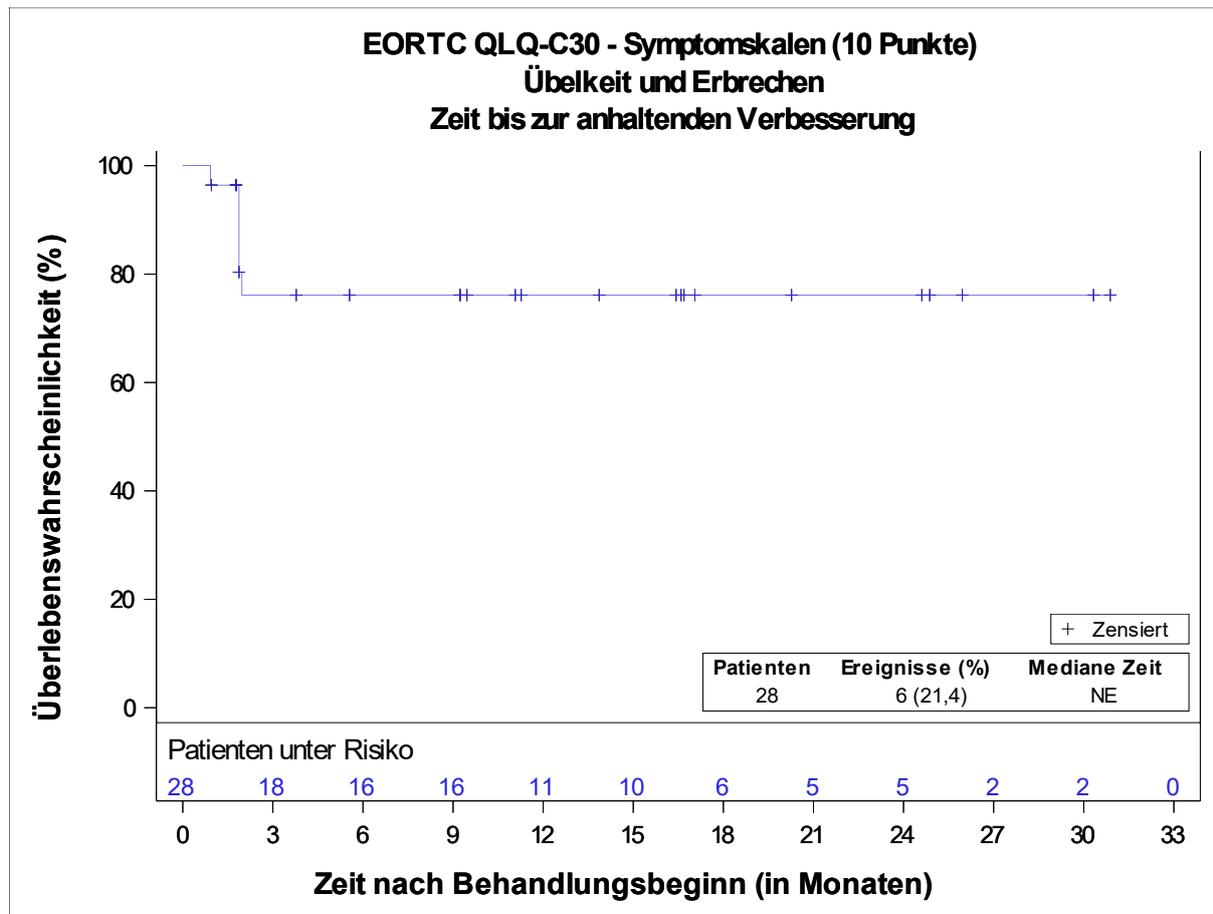


Abbildung 4-39 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

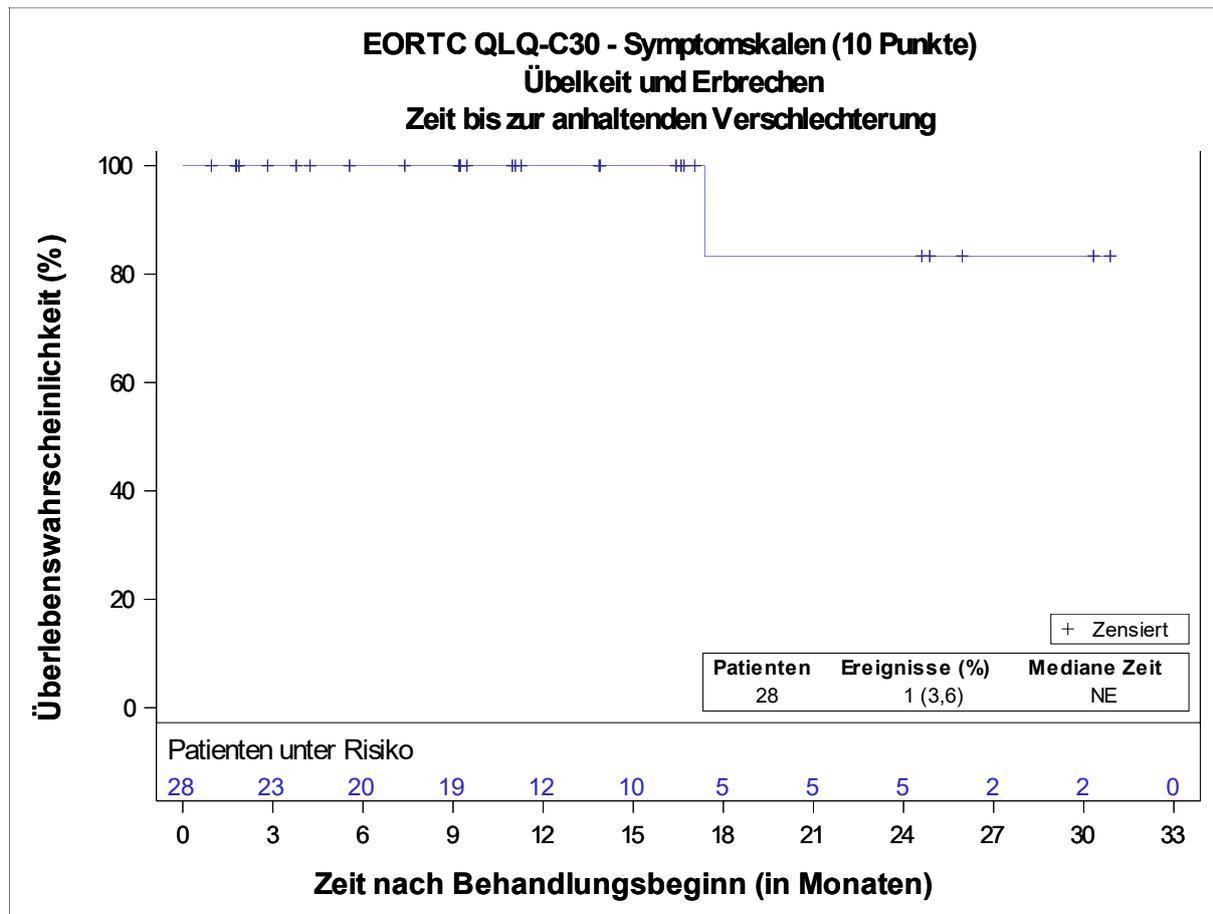


Abbildung 4-40 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

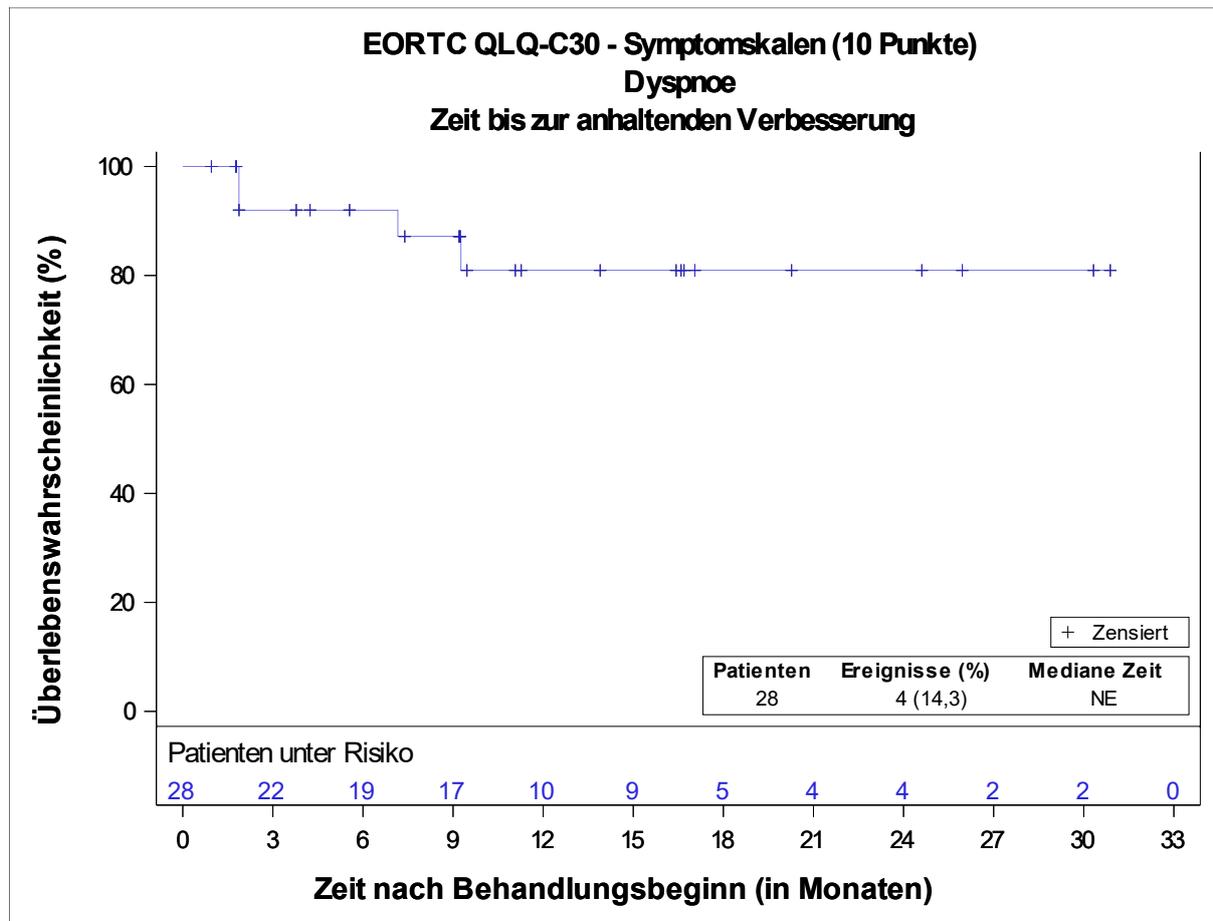


Abbildung 4-41 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

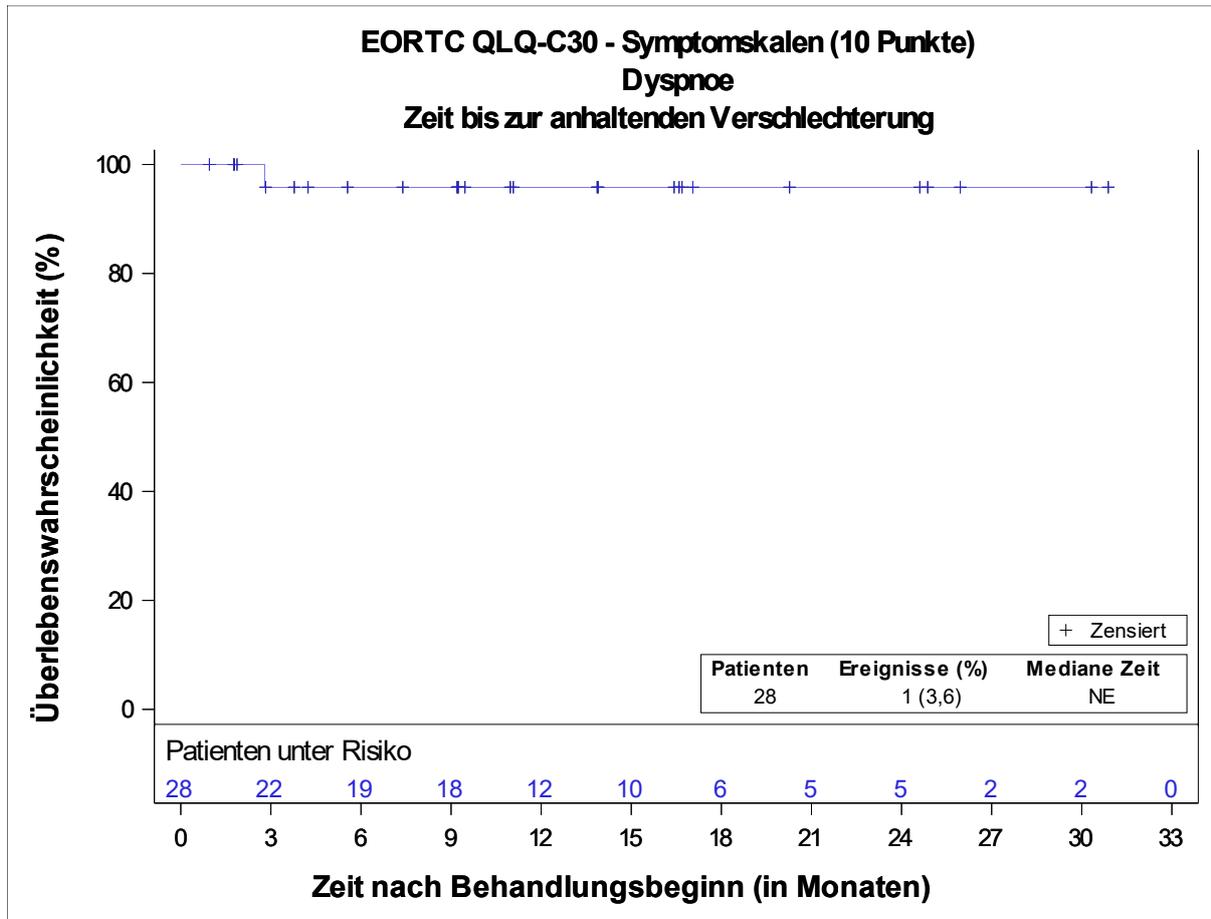


Abbildung 4-42 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

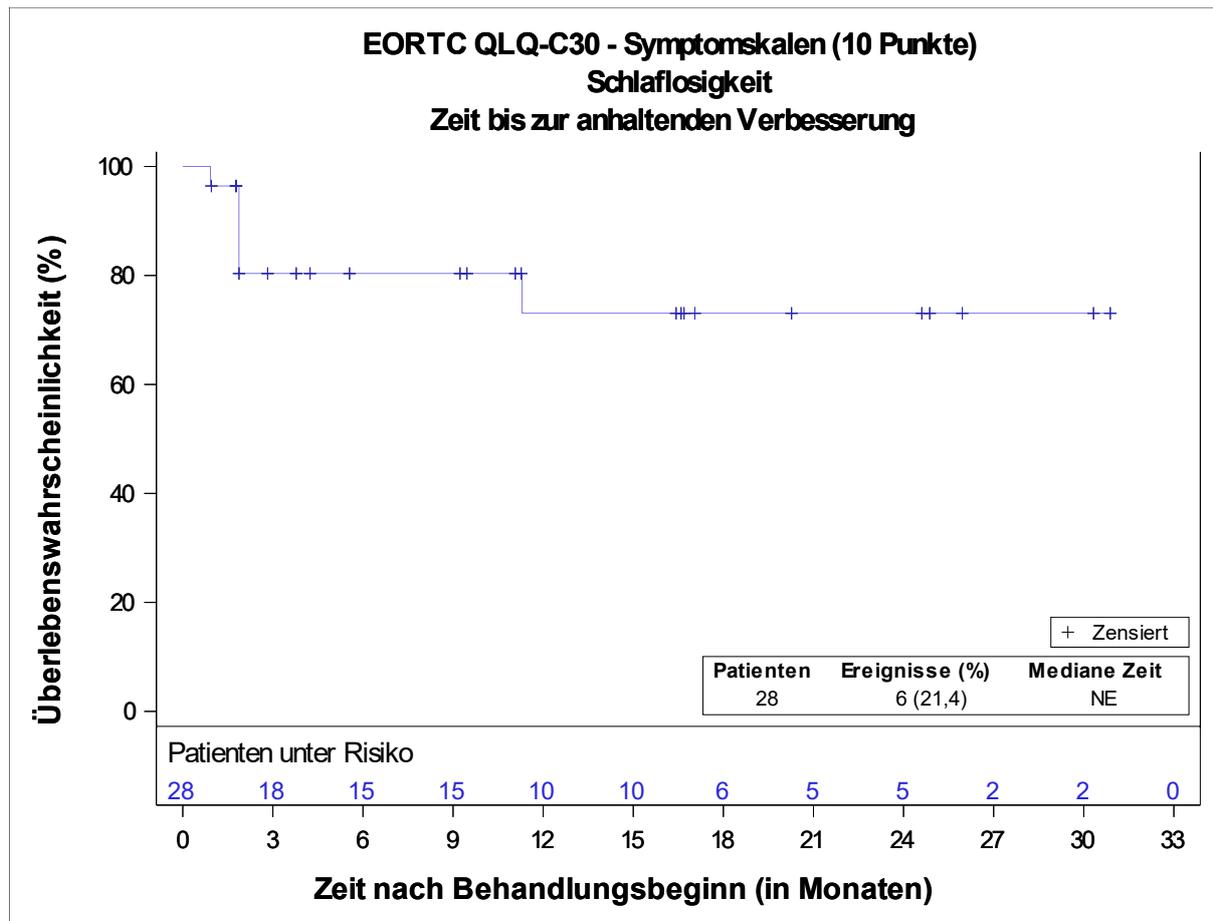


Abbildung 4-43 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

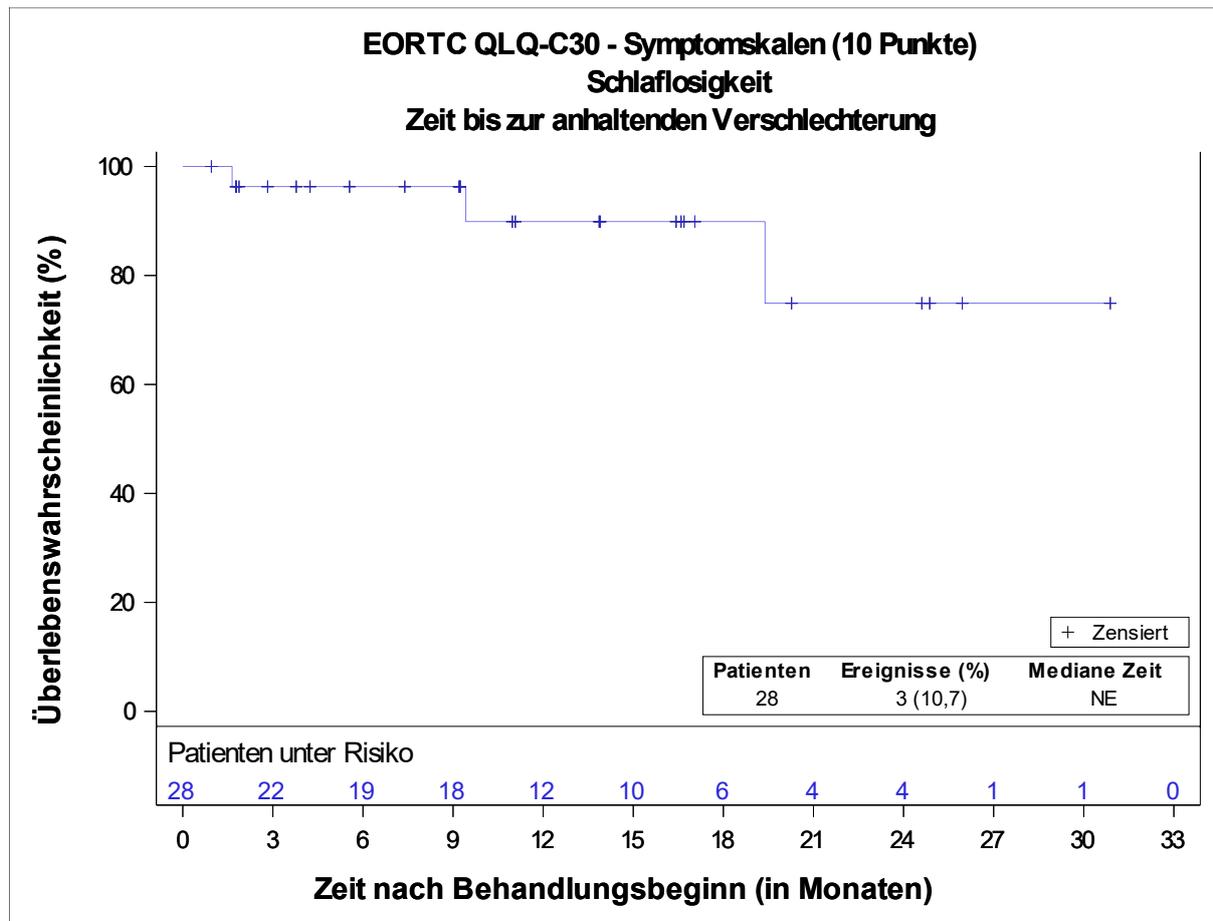


Abbildung 4-44 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen

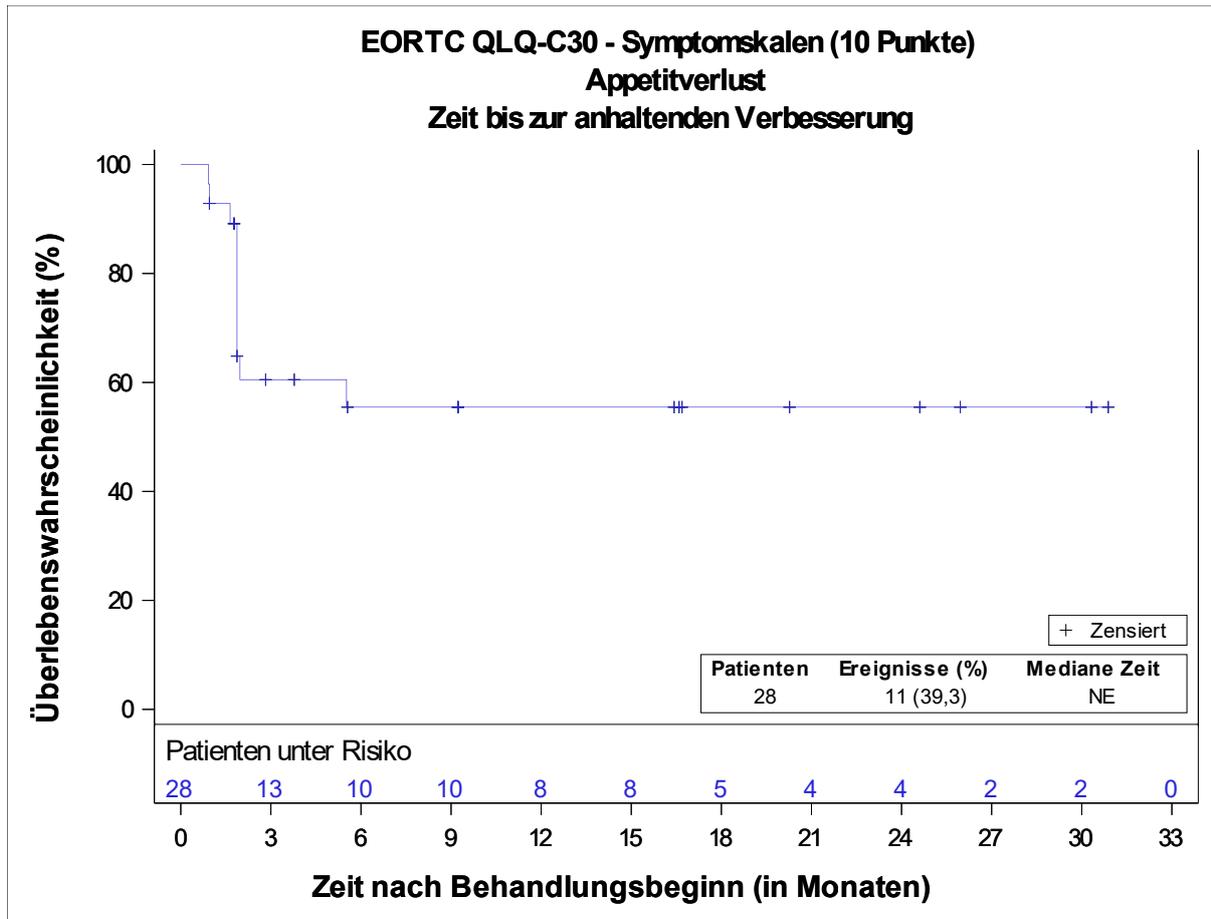


Abbildung 4-45 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

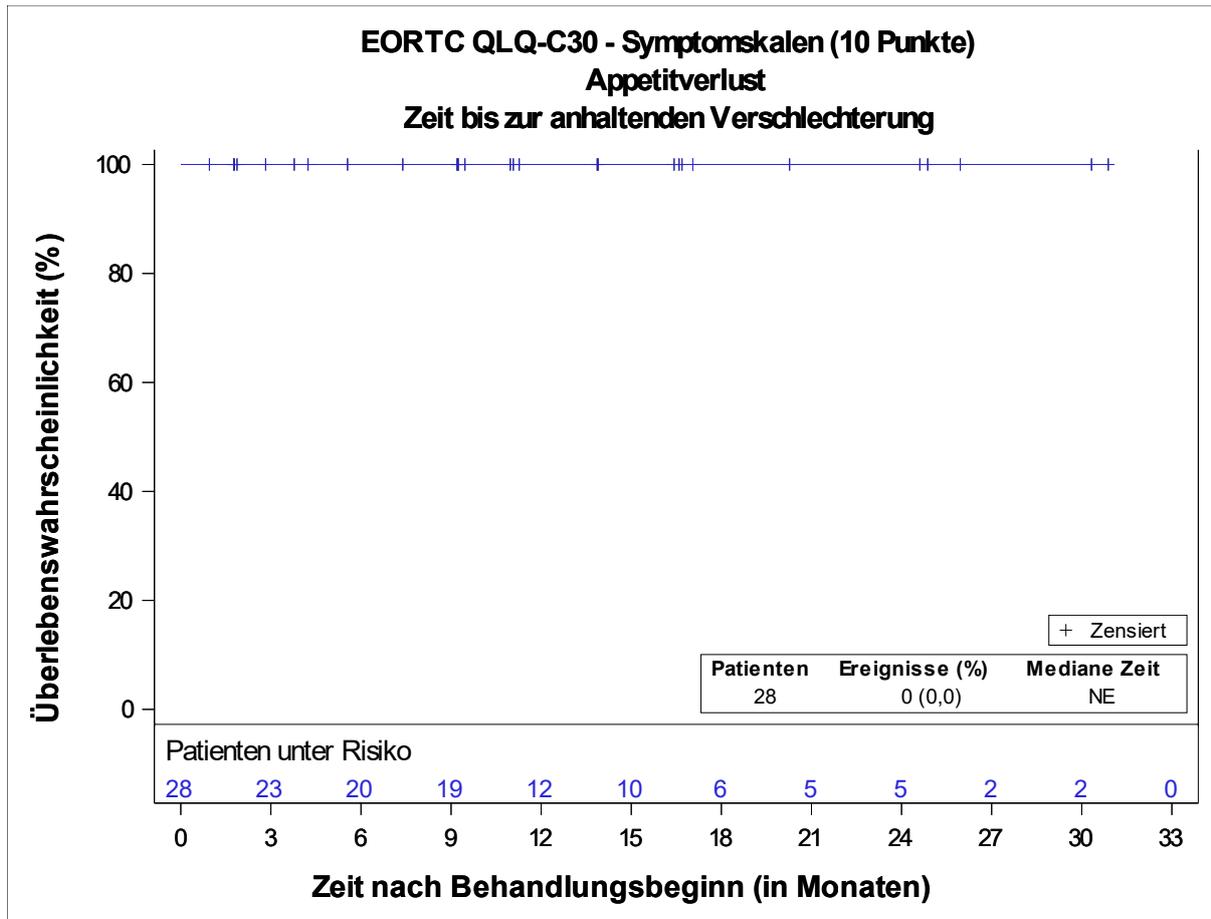


Abbildung 4-46 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

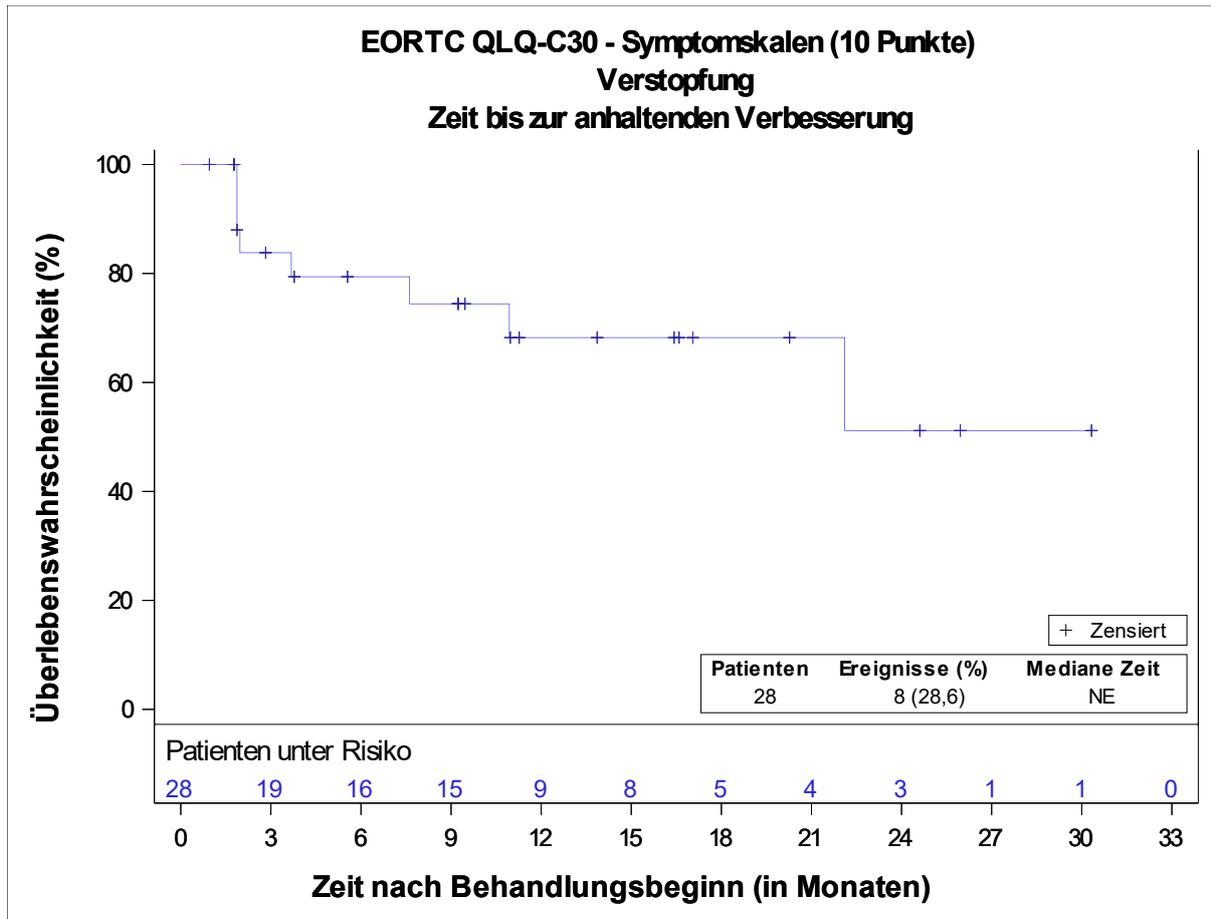


Abbildung 4-47 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

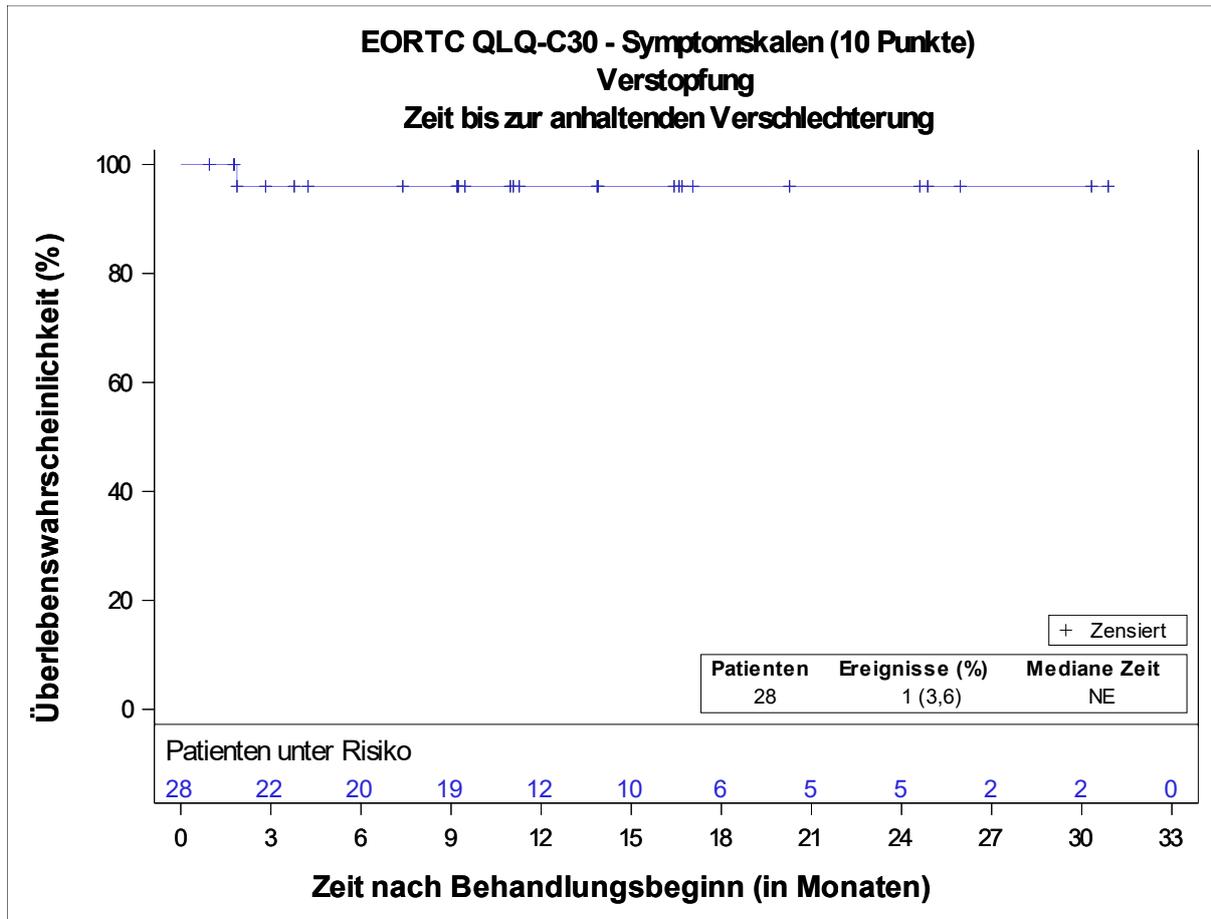


Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

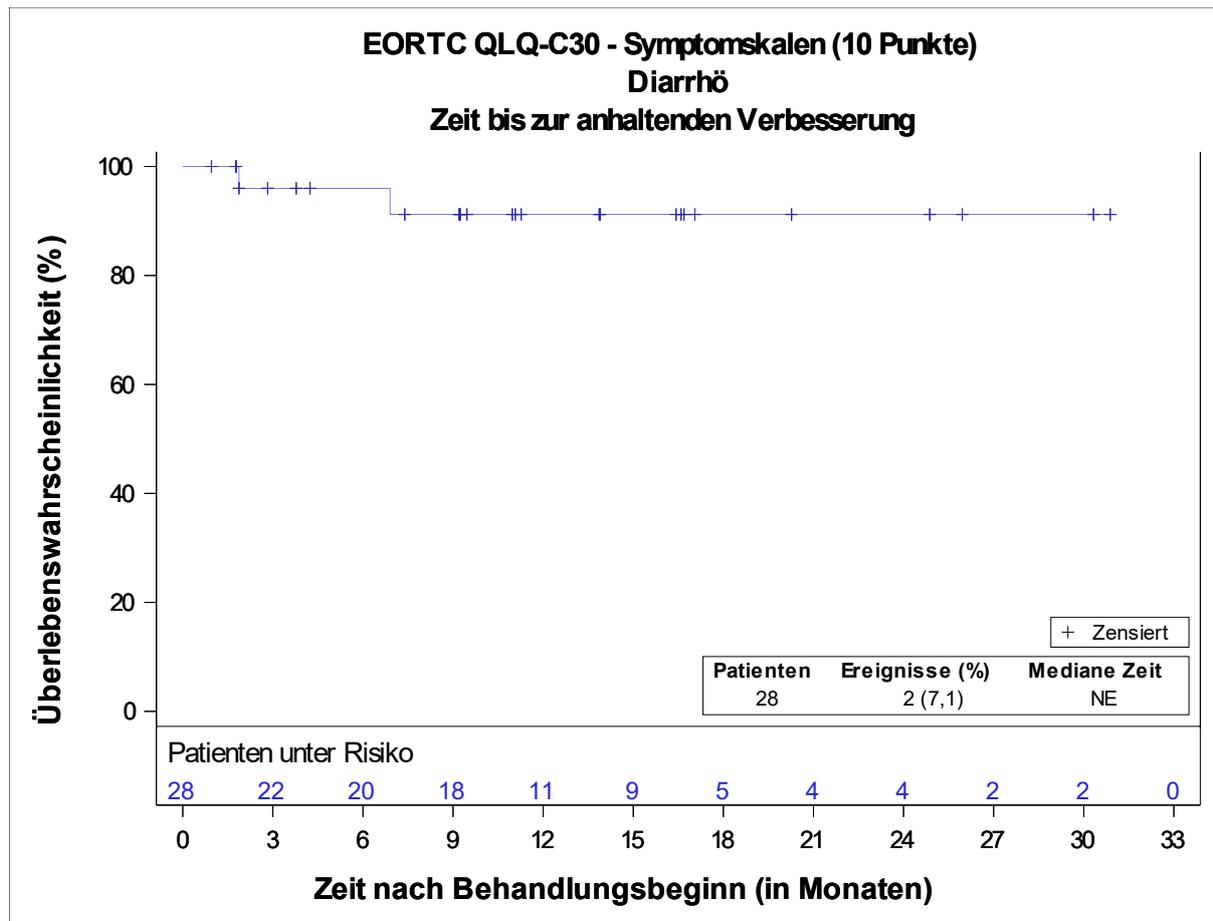


Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

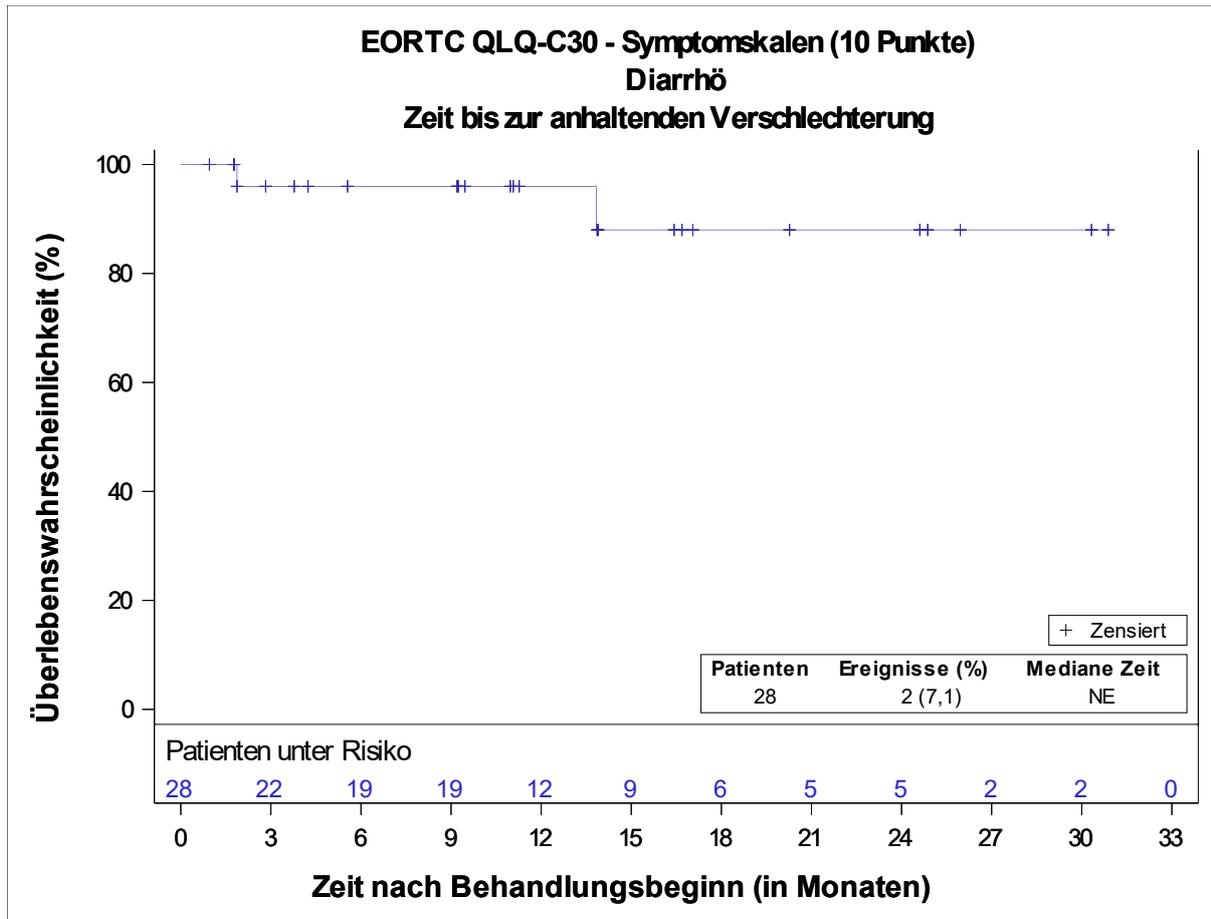


Abbildung 4-50 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen

Anhang 4-I3: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-149 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (53,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (46,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,62 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (46,4)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (53,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,91 [3,65; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-150 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,33; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-151 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (39,3)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (60,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	22 (78,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,87 [16,43; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-152 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	22 (78,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (39,3)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (60,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,38 [3,81; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevante Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-153 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,62 [2,83; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (67,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,38 [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevante Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-154 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,52 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (17,9)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (82,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevante Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-155 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (46,4)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (53,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,00 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	30,32 [3,94; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-156 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (39,3)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (60,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,83; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (46,4)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (53,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,83 [3,78; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinst relevante Unterschied (Minimally Important Difference); 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</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)

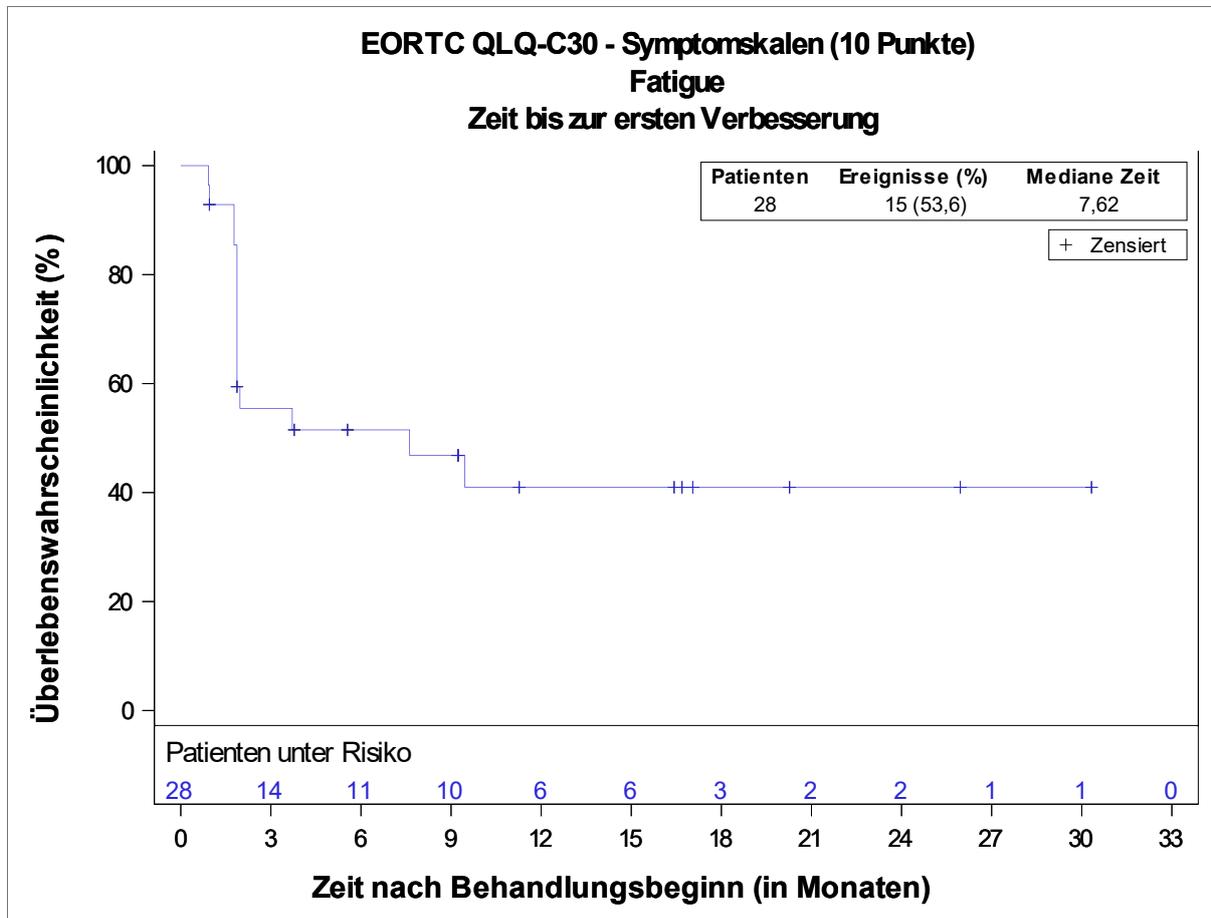


Abbildung 4-51 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

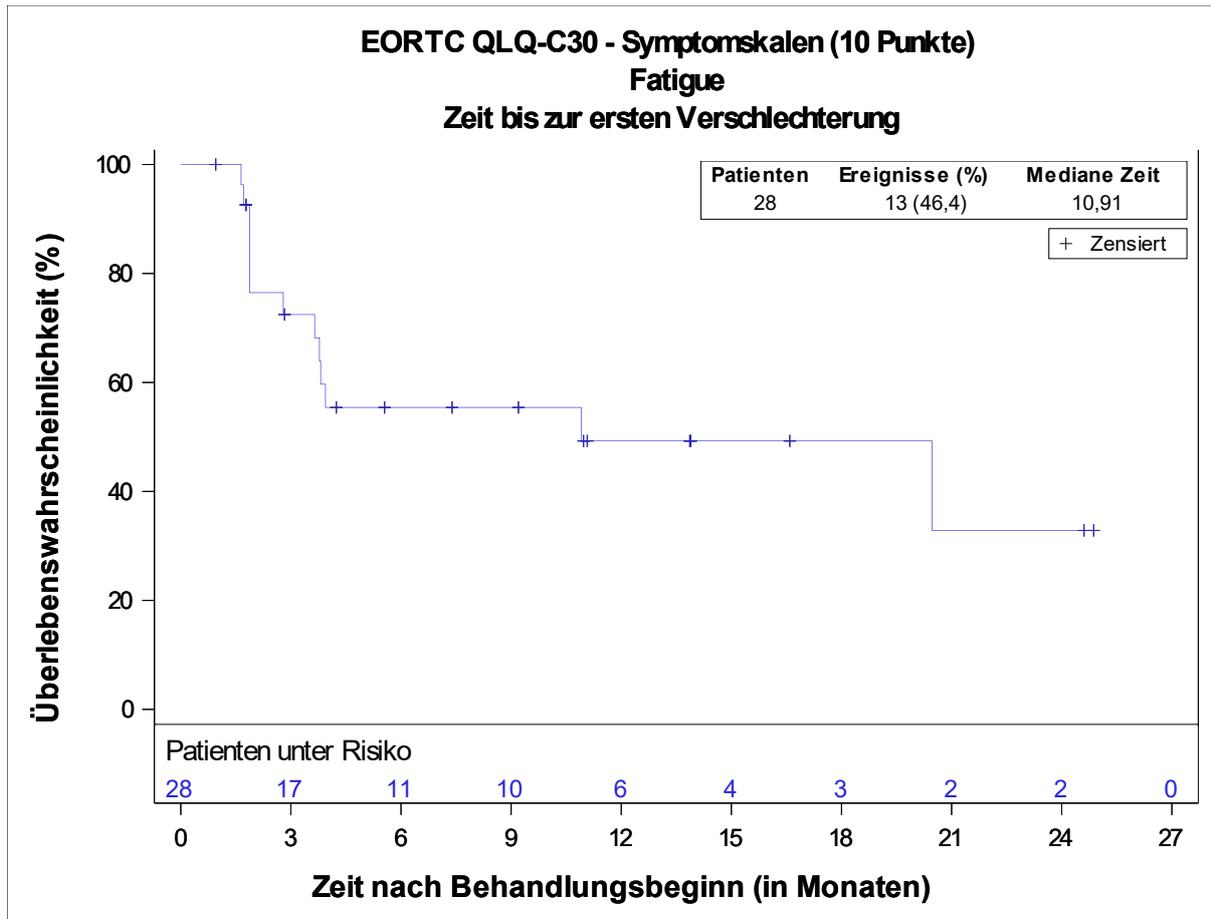


Abbildung 4-52 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

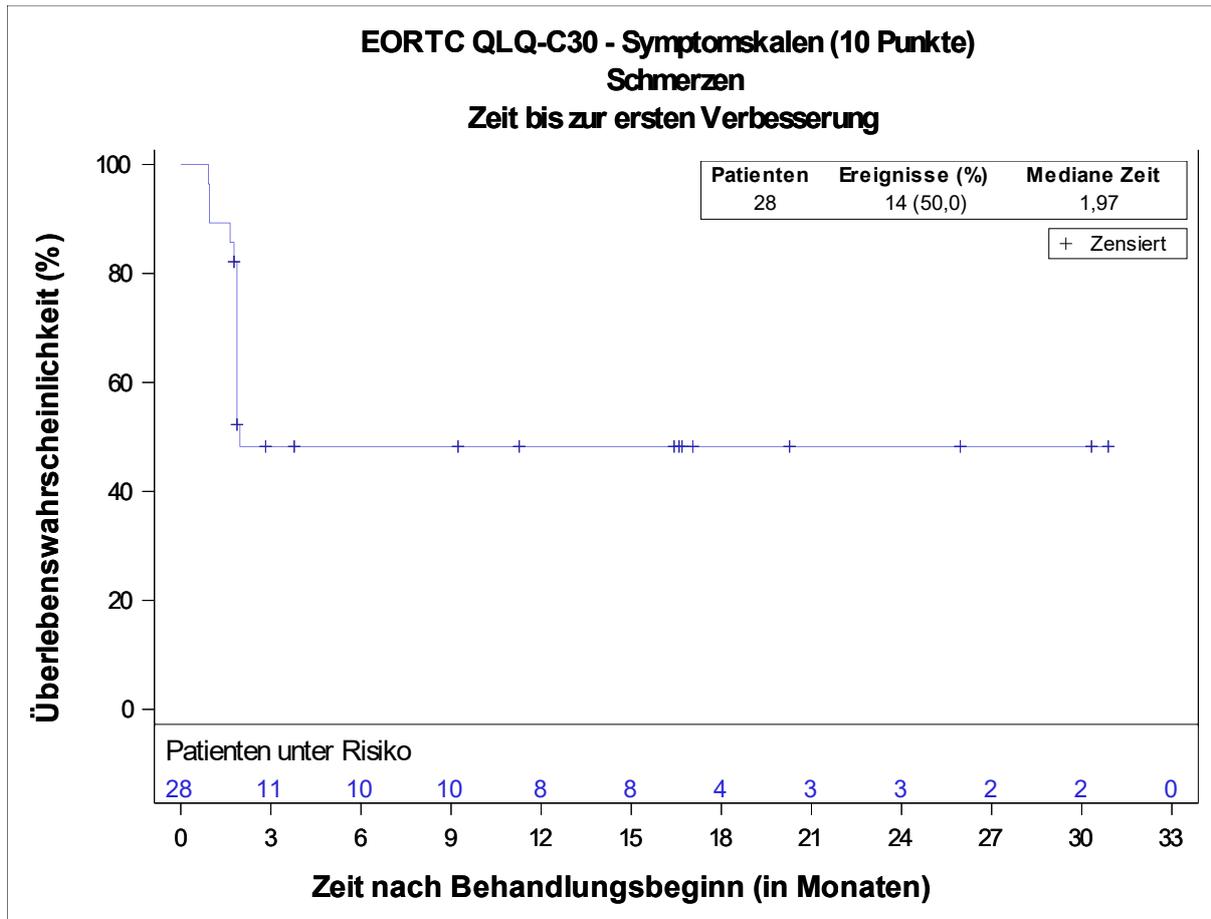


Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

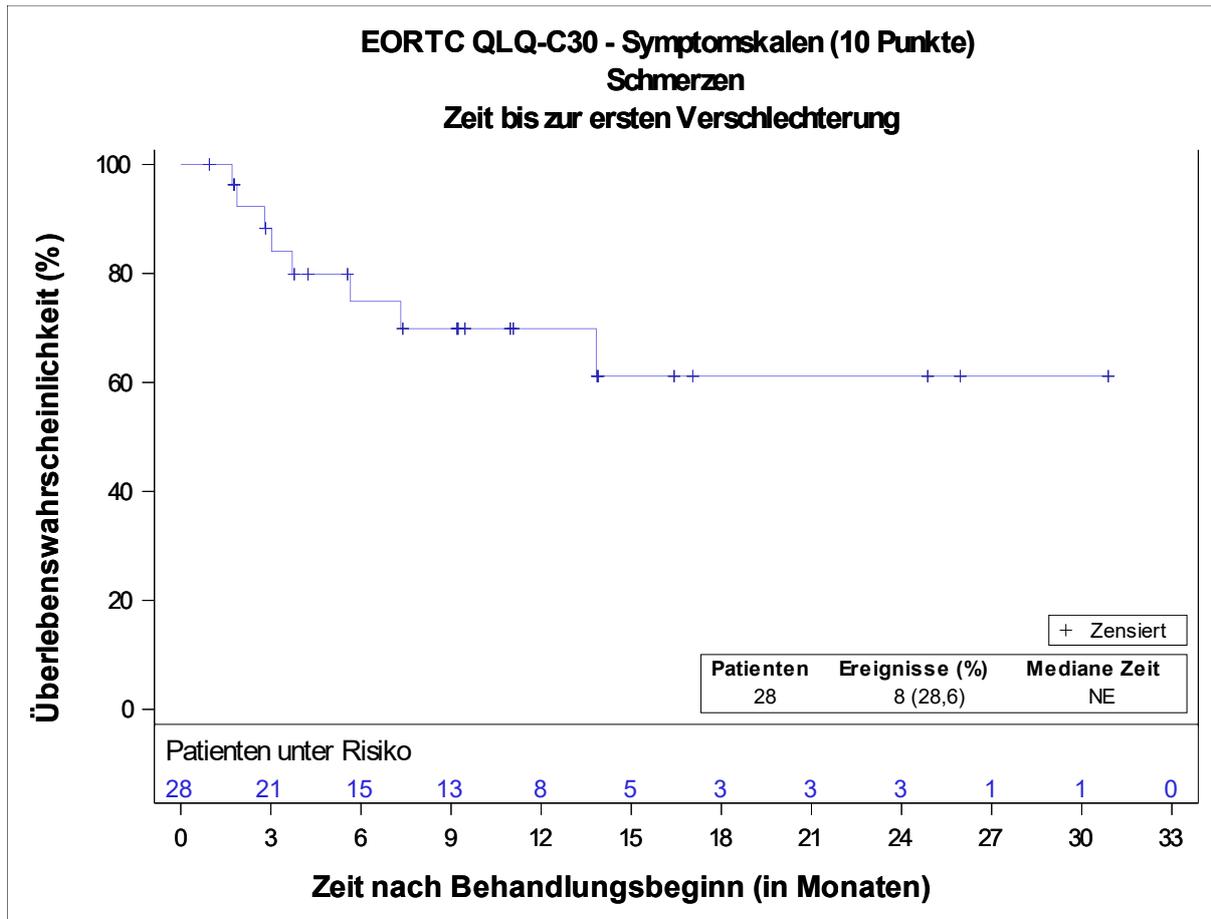


Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

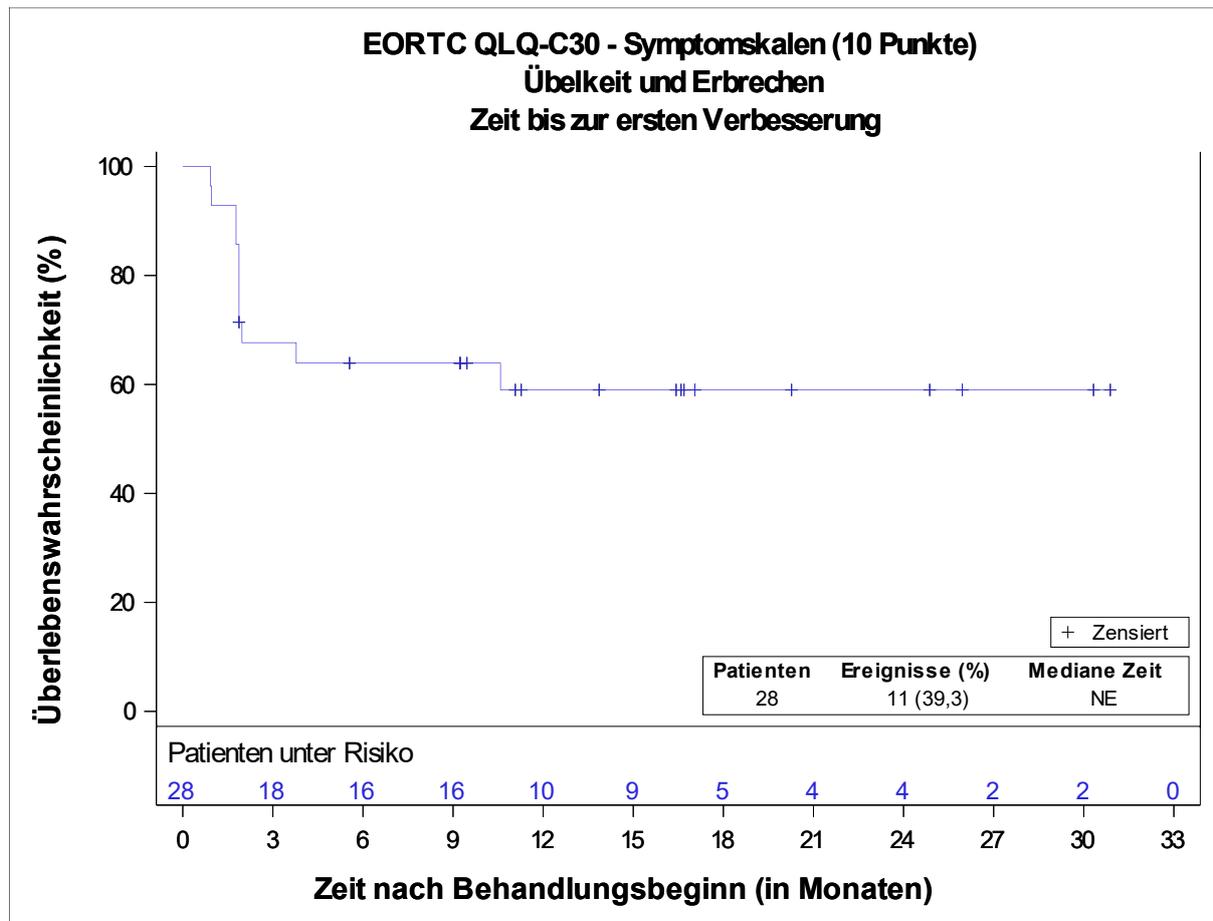


Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

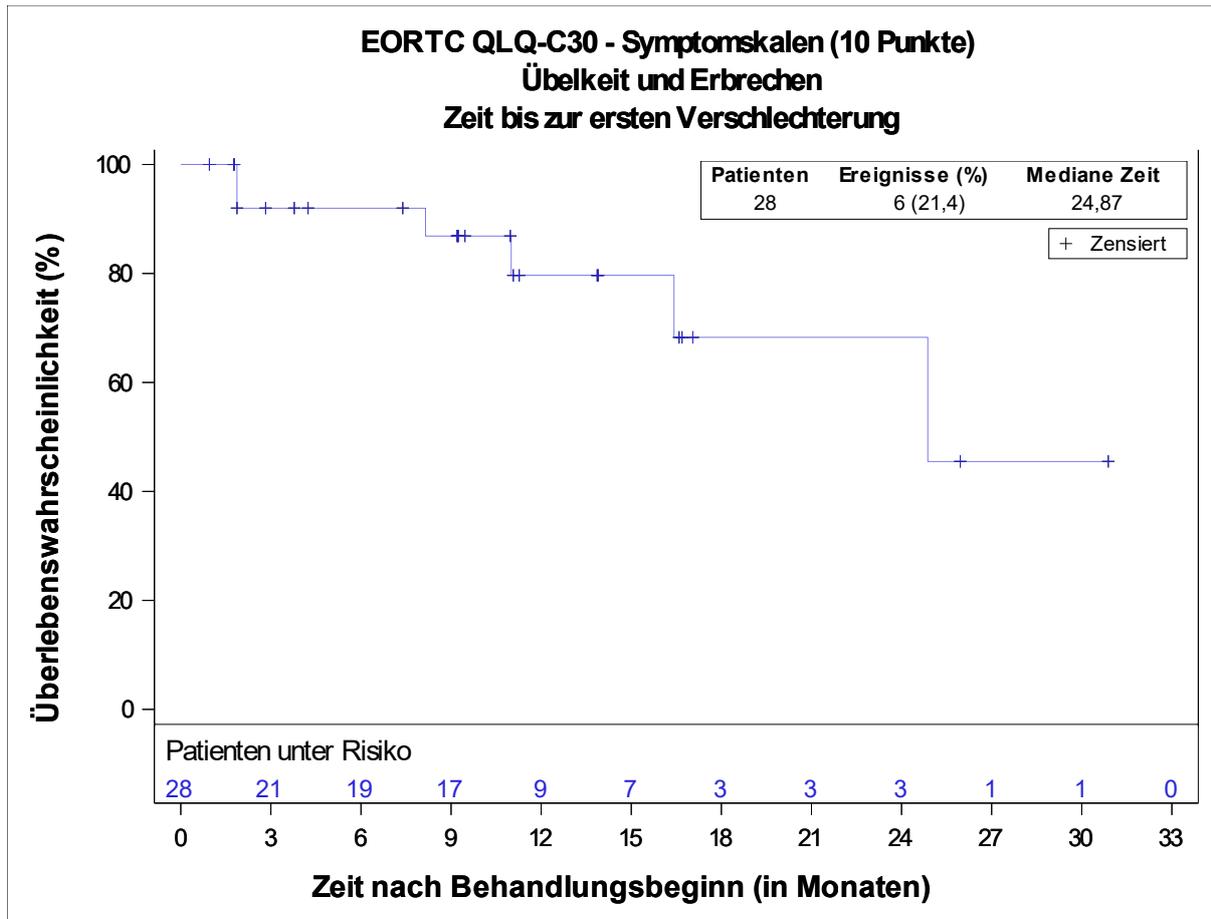


Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

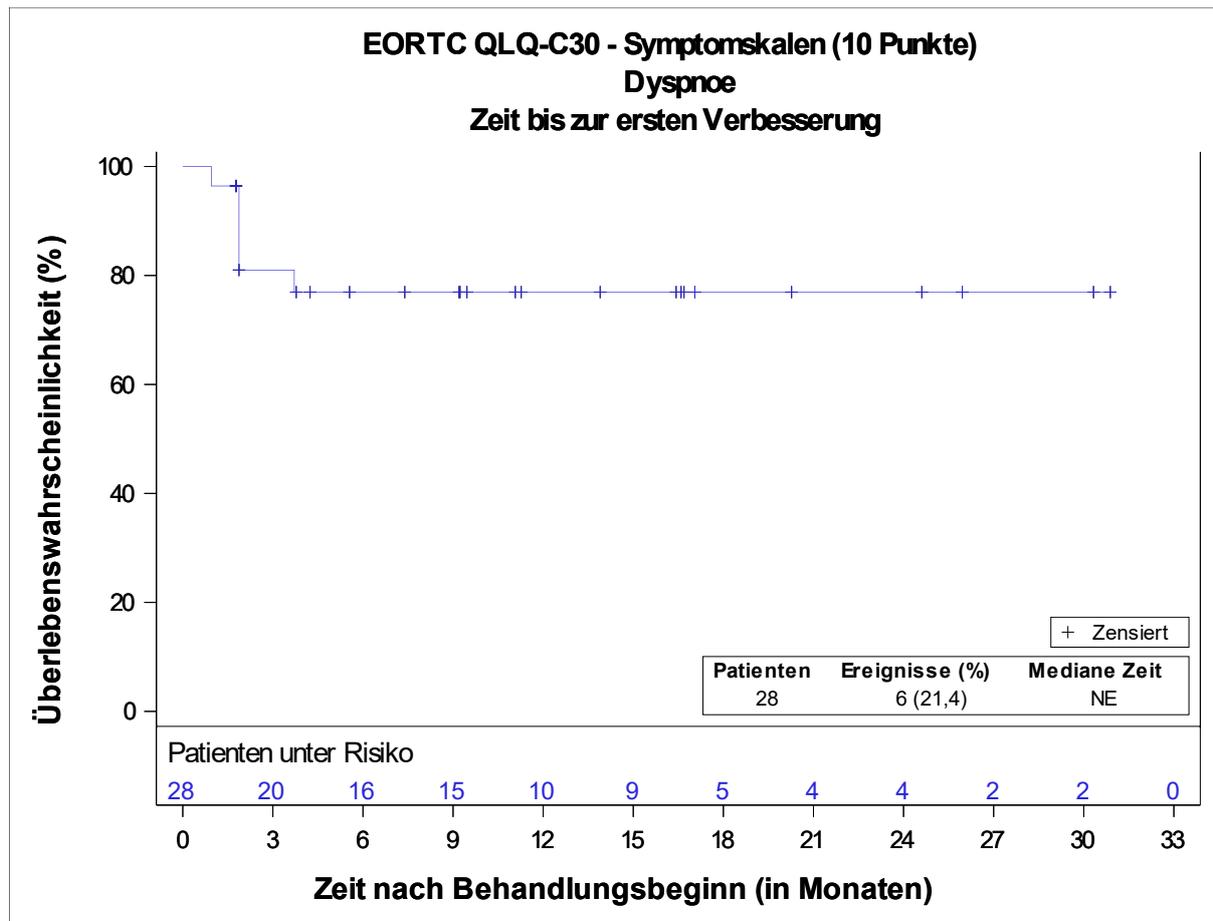


Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

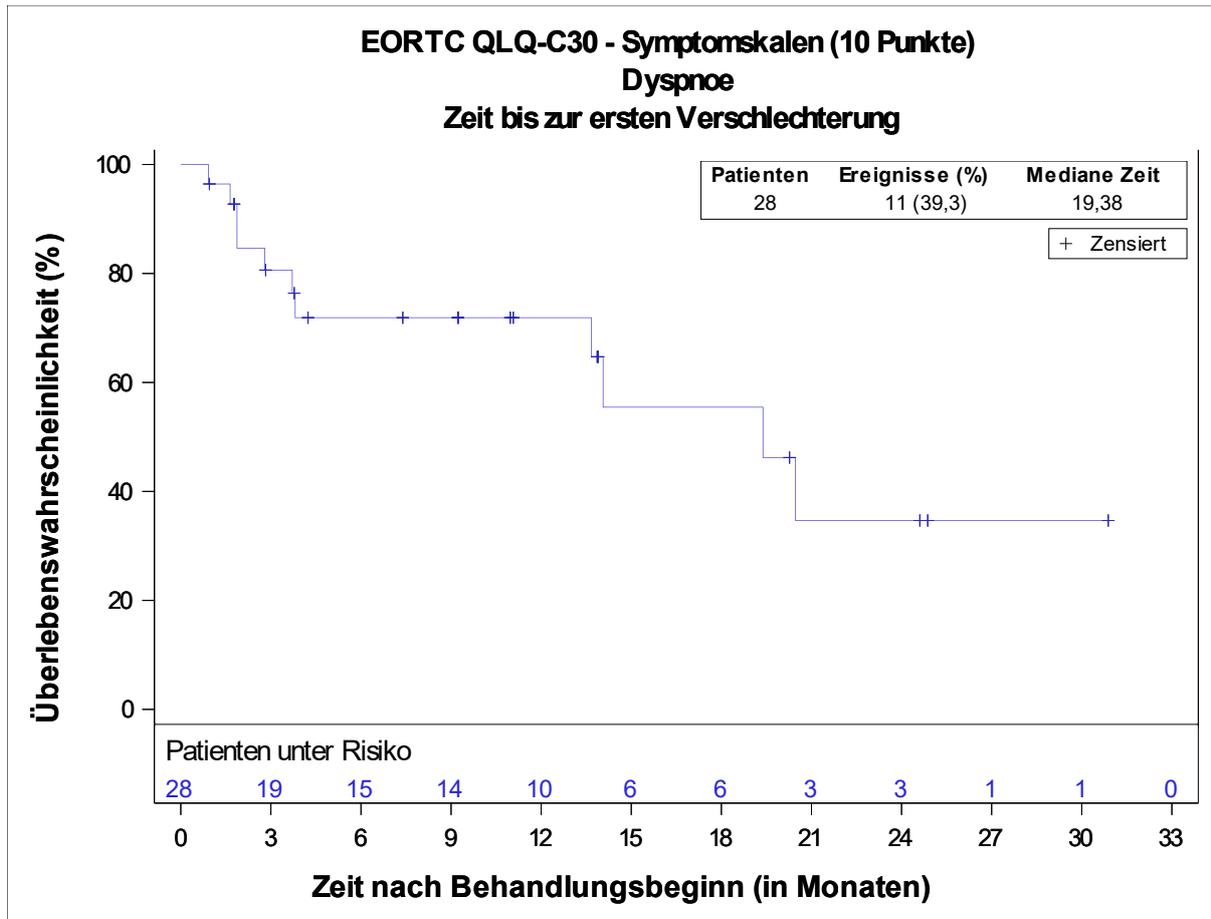


Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

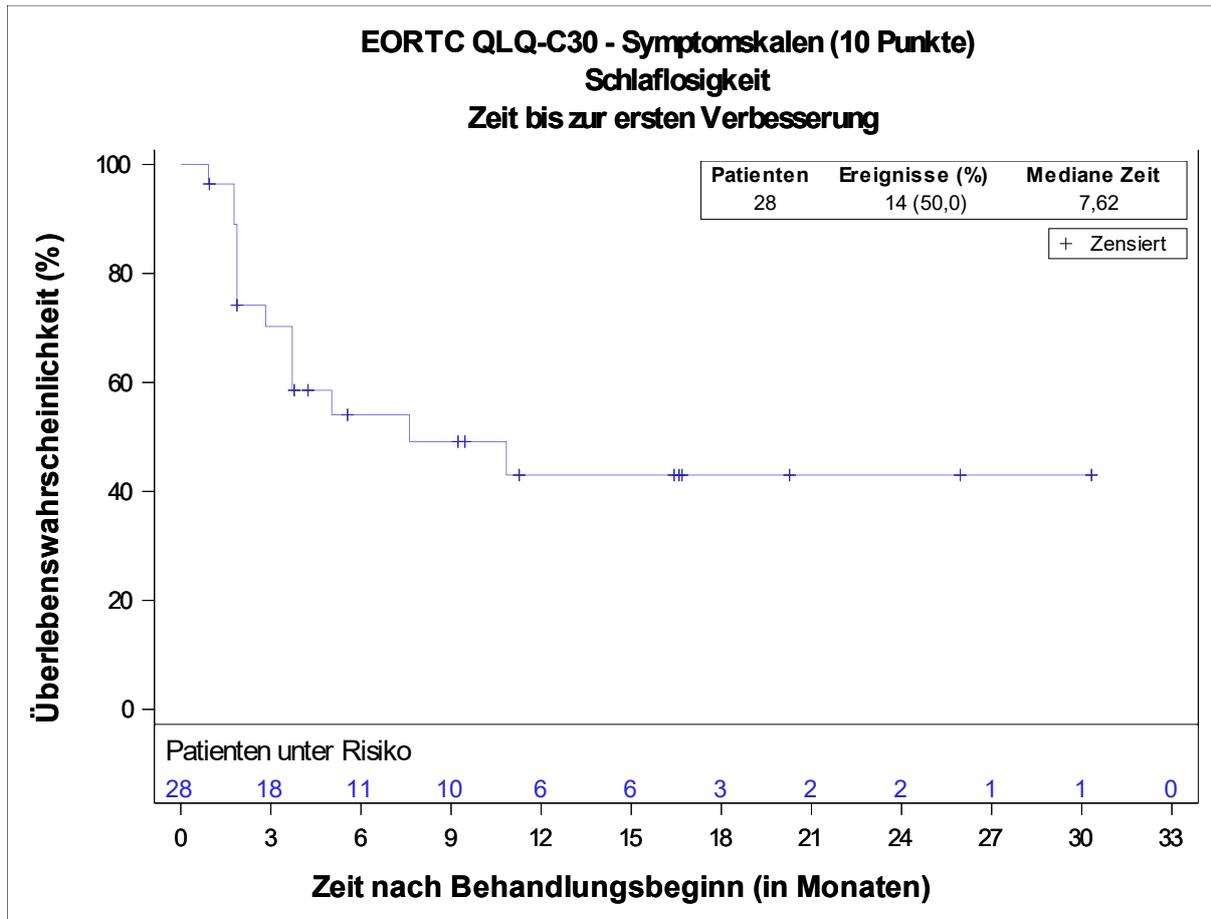


Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

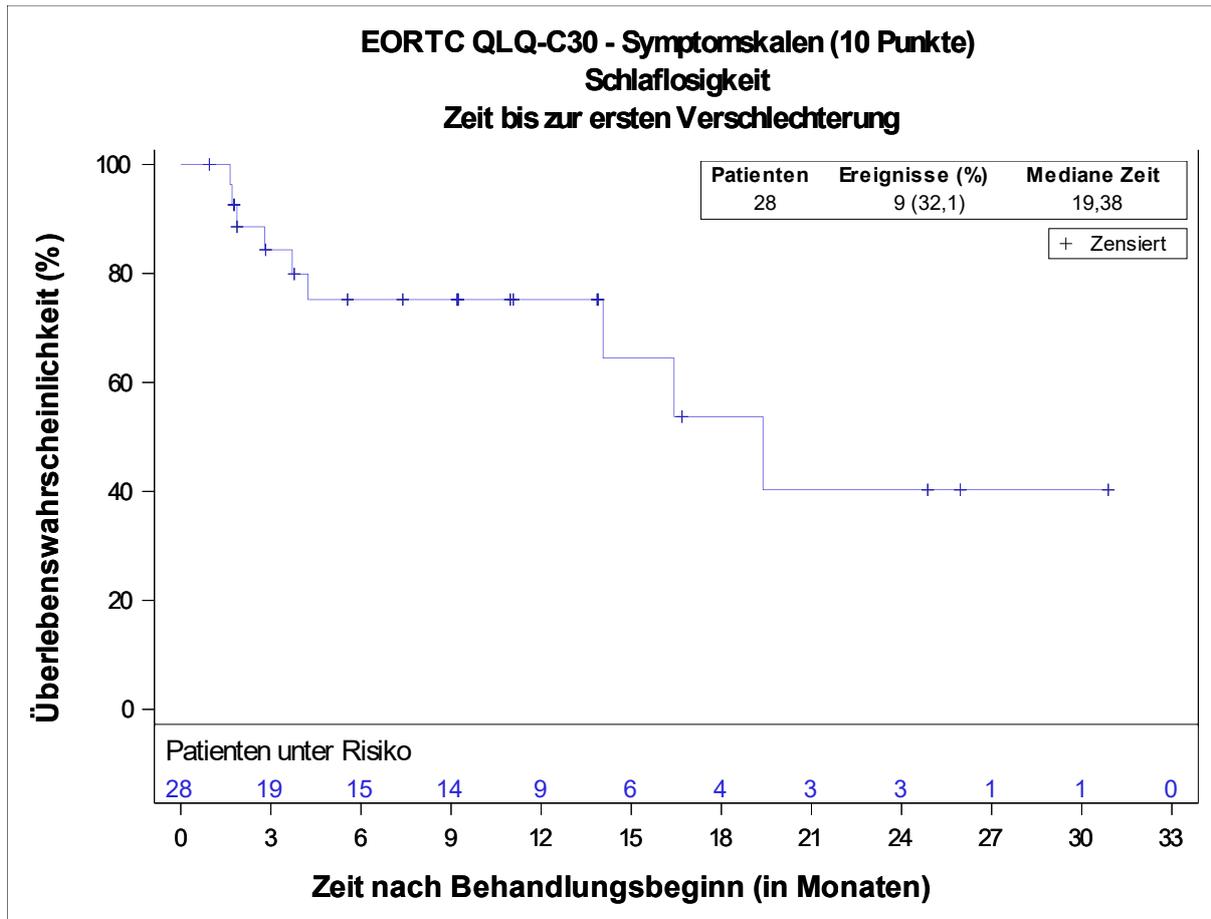


Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

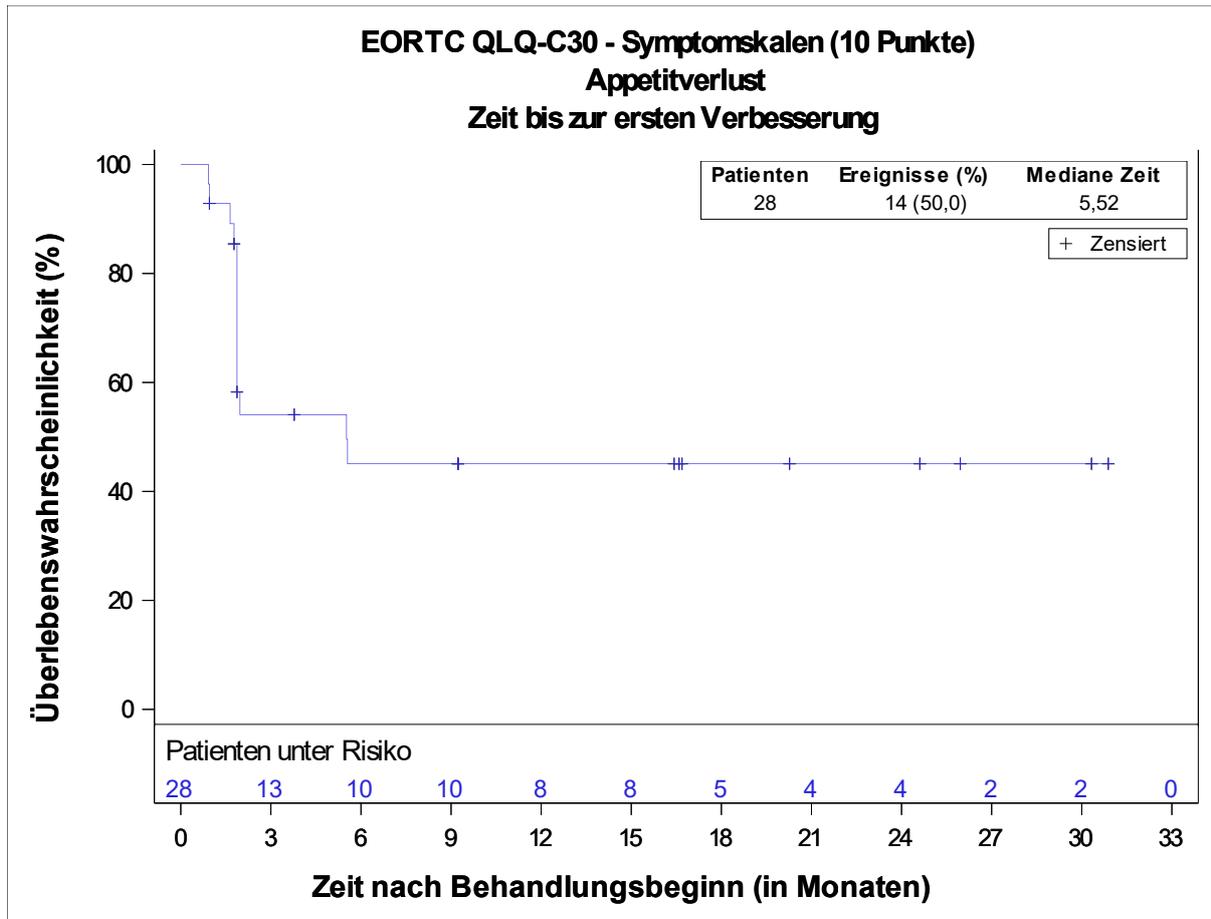


Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

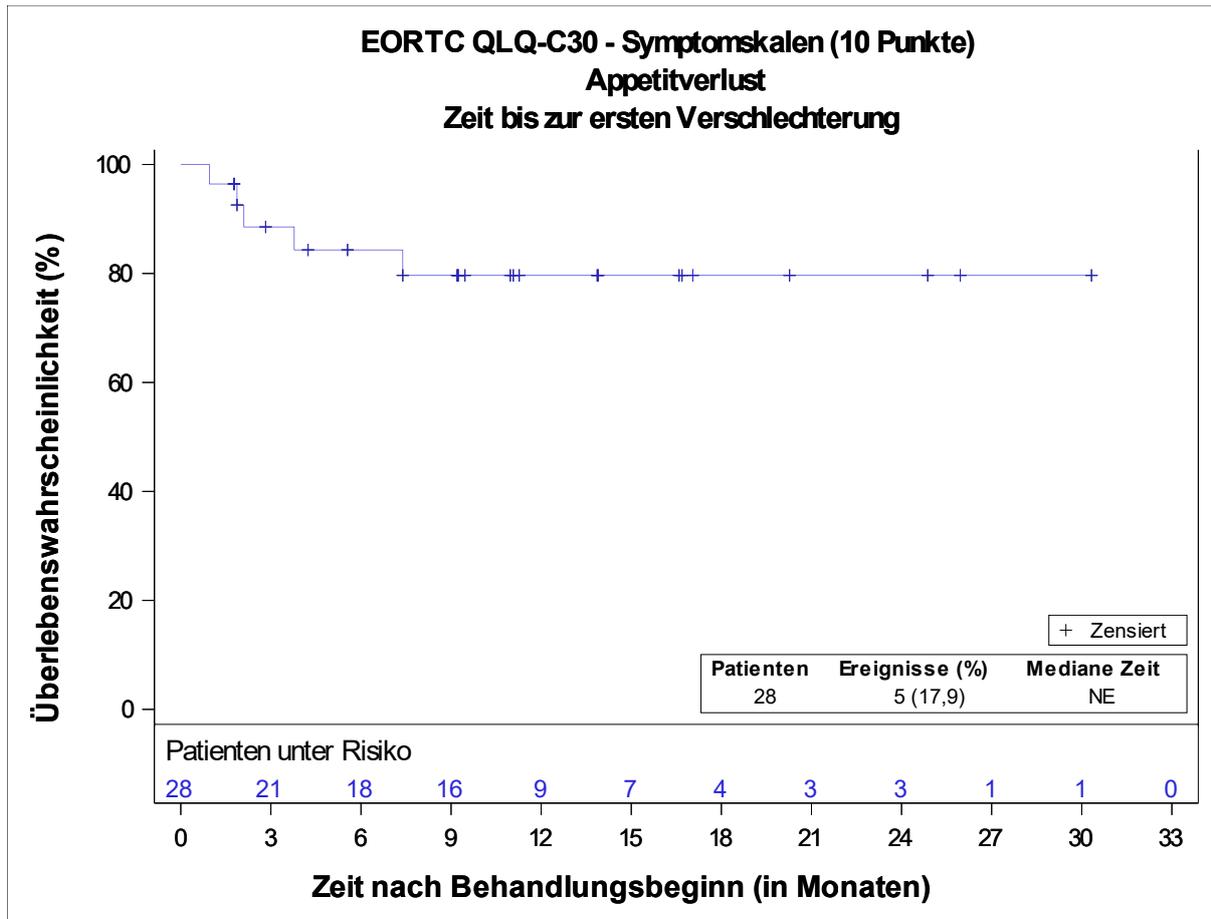


Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

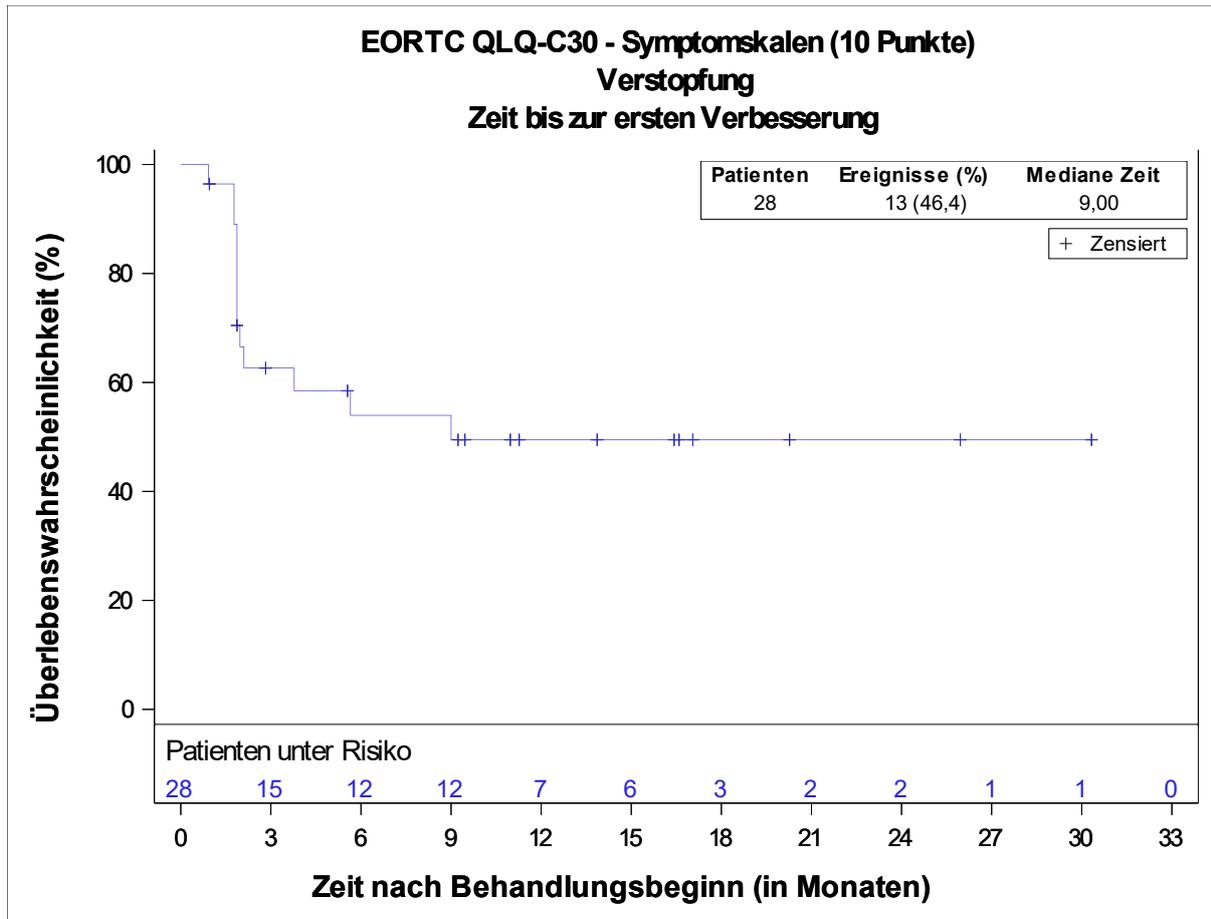


Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

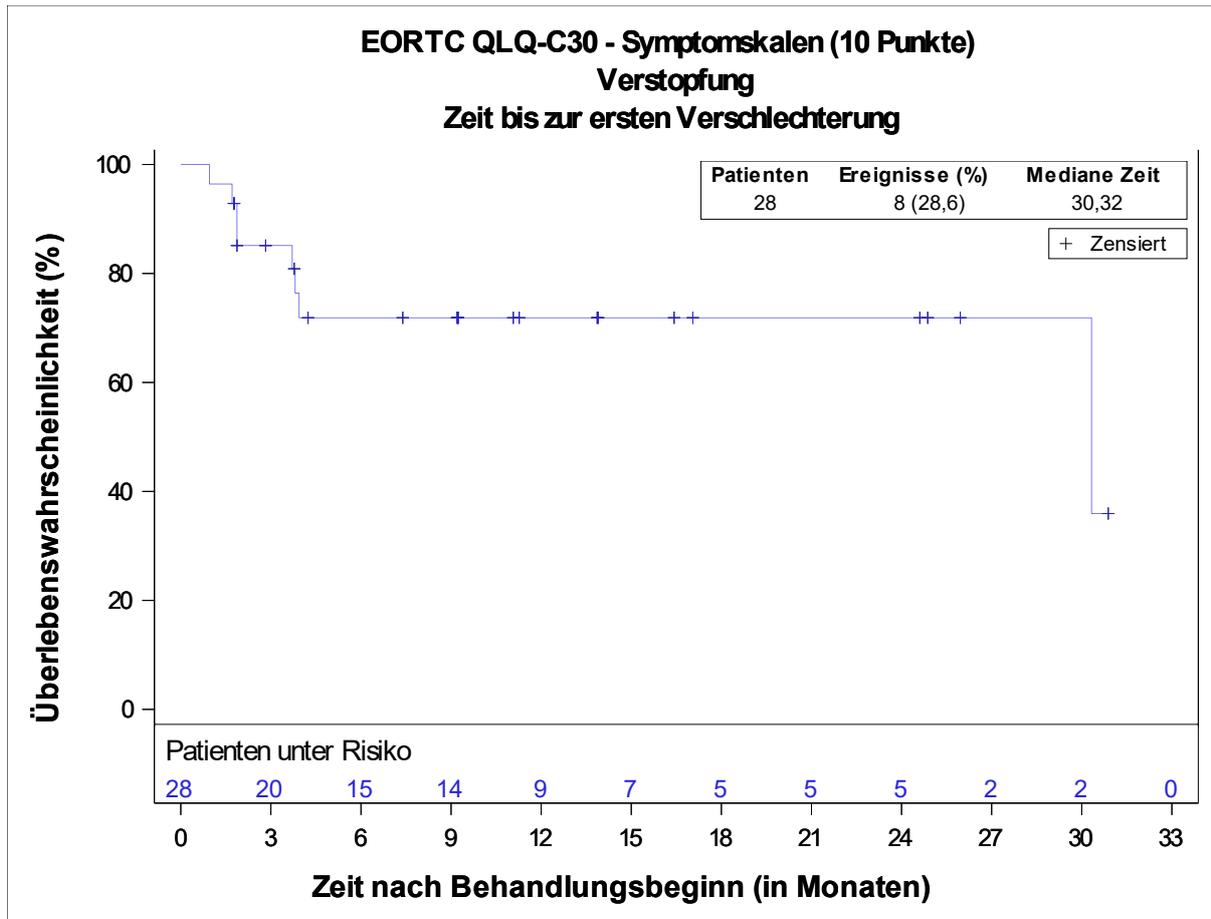


Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

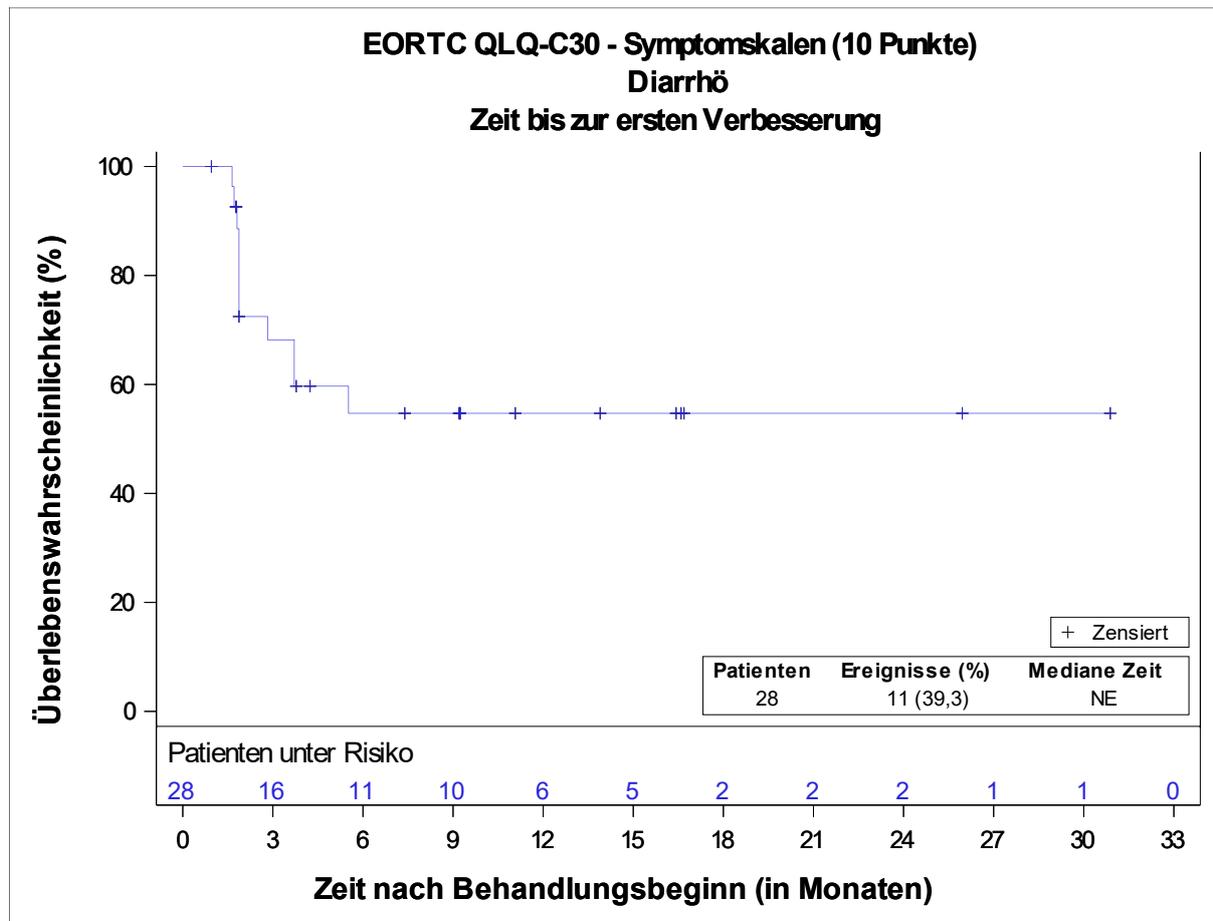


Abbildung 4-65 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

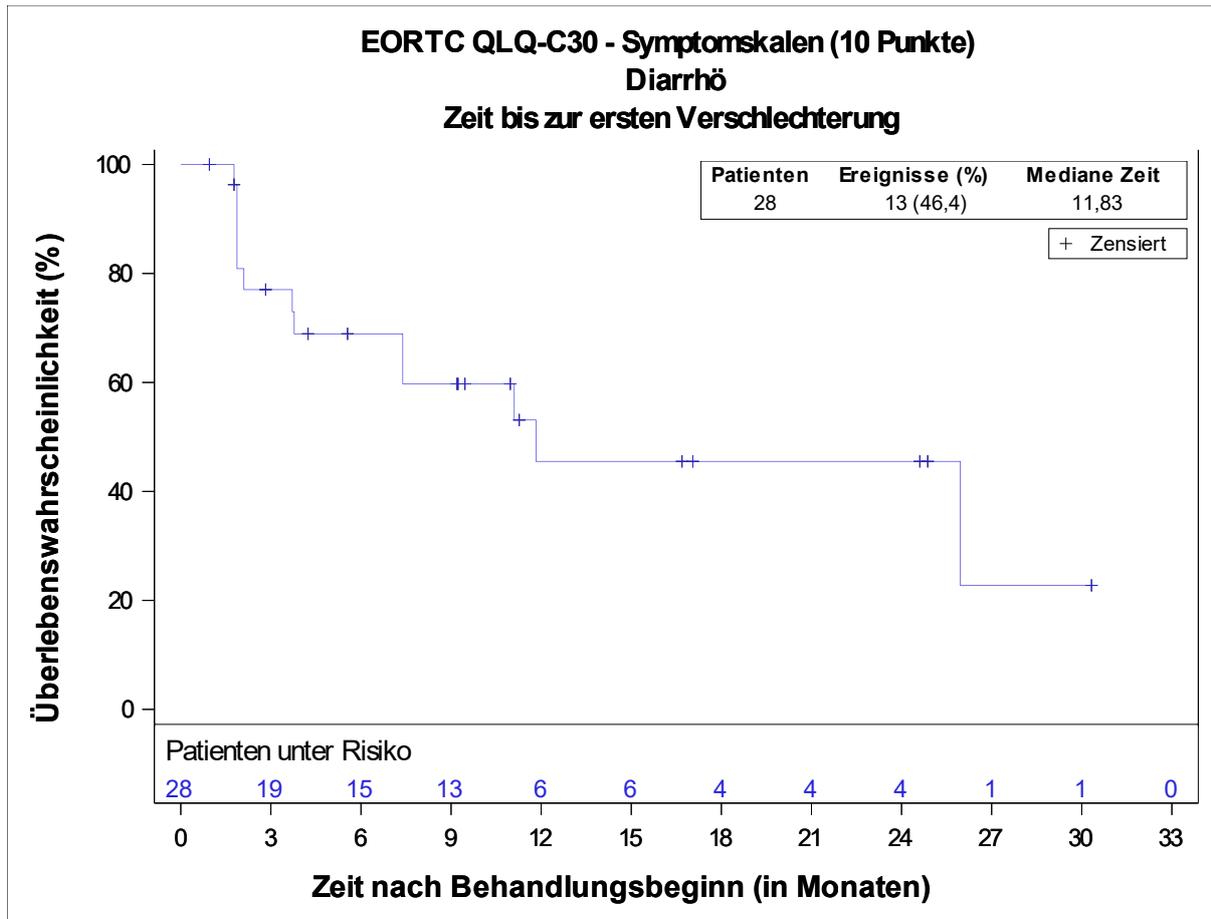


Abbildung 4-66 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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 4-157 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	11 (44,0)	7 (28,0)	7 (28,0)
Zyklus 5 Tag 1	9 (42,9)	5 (23,8)	7 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	9 (47,4)	4 (21,1)	6 (31,6)
Zyklus 9 Tag 1	7 (41,2)	3 (17,6)	7 (41,2)
Zyklus 11 Tag 1	9 (52,9)	3 (17,6)	5 (29,4)
Zyklus 13 Tag 1	7 (58,3)	0 (0,0)	5 (41,7)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	2 (22,2)	4 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 4-158 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	12 (48,0)	9 (36,0)	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	12 (57,1)	7 (33,3)	2 (9,5)
Zyklus 7 Tag 1	11 (57,9)	6 (31,6)	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	8 (47,1)	6 (35,3)	3 (17,6)
Zyklus 11 Tag 1	8 (47,1)	8 (47,1)	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	5 (41,7)	5 (41,7)	2 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-159 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	7 (28,0)	17 (68,0)	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (23,8)	16 (76,2)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	4 (21,1)	15 (78,9)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (11,8)	14 (82,4)	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	4 (23,5)	13 (76,5)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	7 (77,8)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-160 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	4 (16,0)	16 (64,0)	5 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	2 (9,5)	16 (76,2)	3 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	3 (15,8)	16 (84,2)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (11,8)	14 (82,4)	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	4 (23,5)	12 (70,6)	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	3 (25,0)	9 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-161 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	6 (24,0)	15 (60,0)	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	9 (42,9)	8 (38,1)	4 (19,0)
Zyklus 7 Tag 1	7 (36,8)	10 (52,6)	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	6 (35,3)	9 (52,9)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	7 (41,2)	7 (41,2)	3 (17,6)
Zyklus 13 Tag 1	4 (33,3)	8 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-162 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	12 (48,0)	12 (48,0)	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	10 (47,6)	10 (47,6)	1 (4,8)
Zyklus 7 Tag 1	10 (52,6)	9 (47,4)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	7 (41,2)	9 (52,9)	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	8 (47,1)	8 (47,1)	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	5 (41,7)	7 (58,3)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-163 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	9 (36,0)	13 (52,0)	3 (12,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (33,3)	10 (47,6)	4 (19,0)
Zyklus 7 Tag 1	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	3 (17,6)	12 (70,6)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	5 (29,4)	11 (64,7)	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	5 (41,7)	6 (50,0)	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-164 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	6 (24,0)	14 (56,0)	5 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (33,3)	11 (52,4)	3 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	6 (31,6)	10 (52,6)	3 (15,8)
Zyklus 9 Tag 1	5 (29,4)	9 (52,9)	3 (17,6)
Zyklus 11 Tag 1	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,8)
Zyklus 13 Tag 1	2 (16,7)	7 (58,3)	3 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Anhang 4-I6: Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-165 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	40,1 (29,22)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-5,45
[95%-KI] ^c	[-13,44, 2,55]
aVeränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-8,80
[95%-KI] ^c	[-17,51, -0,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-12,83
[95%-KI] ^c	[-21,98, -3,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-10,92
[95%-KI] ^c	[-20,60, -1,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-12,99
[95%-KI] ^c	[-22,67, -3,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-6,27
[95%-KI] ^c	[-17,79, 5,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
LS Mean ^c	-1,88
[95%-KI] ^c	[-15,20, 11,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	2,68
[95%-KI] ^c	[-12,43, 17,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,16
[95%-KI] ^c	[-24,01, 11,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-19,37
[95%-KI] ^c	[-42,42, 3,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,11
[95%-KI] ^c	[-33,16, 12,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-19,65
[95%-KI] ^c	[-47,95, 8,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-8,54
[95%-KI] ^c	[-36,83, 19,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	9,87
[95%-KI] ^c	[-6,80, 26,54]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-166 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	39,9 (35,81)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-12,09
[95%-KI] ^c	[-19,88, -4,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-20,41
[95%-KI] ^c	[-28,89, -11,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-22,35
[95%-KI] ^c	[-31,28, -13,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-20,72
[95%-KI] ^c	[-30,13, -11,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-22,68
[95%-KI] ^c	[-32,09, -13,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-15,37
[95%-KI] ^c	[-26,58, -4,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-20,17
[95%-KI] ^c	[-33,13, -7,20]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-18,08
[95%-KI] ^c	[-32,88, -3,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,03
[95%-KI] ^c	[-26,43, 8,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-11,78
[95%-KI] ^c	[-34,24, 10,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-22,89
[95%-KI] ^c	[-45,35, -0,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-25,51
[95%-KI] ^c	[-53,14, 2,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-25,51
[95%-KI] ^c	[-53,14, 2,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,65
[95%-KI] ^c	[-15,76, 17,06]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-167 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	13,7 (20,81)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-8,06
[95%-KI] ^c	[-10,12, -5,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-8,57
[95%-KI] ^c	[-10,82, -6,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-8,49
[95%-KI] ^c	[-10,86, -6,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-7,38
[95%-KI] ^c	[-9,88, -4,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-9,38
[95%-KI] ^c	[-11,88, -6,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-5,25
[95%-KI] ^c	[-8,23, -2,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-9,31
[95%-KI] ^c	[-12,74, -5,87]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,39
[95%-KI] ^c	[-8,31, -0,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,55
[95%-KI] ^c	[-7,17, 2,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,60
[95%-KI] ^c	[-9,56, 2,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,60
[95%-KI] ^c	[-9,56, 2,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-9,15
[95%-KI] ^c	[-16,45, -1,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-9,15
[95%-KI] ^c	[-16,45, -1,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,00
[95%-KI] ^c	[-8,24, 0,23]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-168 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	14,3 (23,00)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	3,37
[95%-KI] ^c	[-2,29, 9,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	0,18
[95%-KI] ^c	[-5,99, 6,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-6,19
[95%-KI] ^c	[-12,68, 0,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-2,31
[95%-KI] ^c	[-9,17, 4,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-6,23
[95%-KI] ^c	[-13,09, 0,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-8,33
[95%-KI] ^c	[-16,50, -0,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	4,13
[95%-KI] ^c	[-5,32, 13,59]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-2,52
[95%-KI] ^c	[-13,23, 8,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,18
[95%-KI] ^c	[-13,83, 11,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-9,15
[95%-KI] ^c	[-25,48, 7,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-9,15
[95%-KI] ^c	[-25,48, 7,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,89
[95%-KI] ^c	[-25,93, 14,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,89
[95%-KI] ^c	[-25,93, 14,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	6,56
[95%-KI] ^c	[-5,62, 18,75]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-169 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	29,8 (29,17)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-4,58
[95%-KI] ^c	[-12,51, 3,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-12,97
[95%-KI] ^c	[-21,63, -4,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-14,96
[95%-KI] ^c	[-24,07, -5,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-13,54
[95%-KI] ^c	[-23,17, -3,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-15,49
[95%-KI] ^c	[-25,11, -5,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-16,11
[95%-KI] ^c	[-27,57, -4,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-8,81
[95%-KI] ^c	[-22,08, 4,46]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	1,25
[95%-KI] ^c	[-13,78, 16,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-13,98
[95%-KI] ^c	[-31,75, 3,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-5,08
[95%-KI] ^c	[-27,99, 17,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	6,04
[95%-KI] ^c	[-16,88, 28,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	5,99
[95%-KI] ^c	[-22,10, 34,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	22,65
[95%-KI] ^c	[-5,43, 50,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,83
[95%-KI] ^c	[-15,90, 17,56]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-170 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	36,9 (35,53)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-24,38
[95%-KI] ^c	[-29,53, -19,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-27,89
[95%-KI] ^c	[-33,51, -22,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-31,05
[95%-KI] ^c	[-36,96, -25,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-29,15
[95%-KI] ^c	[-35,39, -22,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-27,16
[95%-KI] ^c	[-33,40, -20,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-31,10
[95%-KI] ^c	[-38,53, -23,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-31,14
[95%-KI] ^c	[-39,74, -22,55]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-26,40
[95%-KI] ^c	[-36,16, -16,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-24,54
[95%-KI] ^c	[-36,10, -12,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-31,14
[95%-KI] ^c	[-46,01, -16,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-20,03
[95%-KI] ^c	[-34,90, -5,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-31,30
[95%-KI] ^c	[-49,60, -13,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,64
[95%-KI] ^c	[-32,93, 3,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	8,14
[95%-KI] ^c	[-2,76, 19,04]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-171 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	26,2 (31,89)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-10,69
[95%-KI] ^c	[-18,81, -2,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-10,99
[95%-KI] ^c	[-19,85, -2,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-14,69
[95%-KI] ^c	[-24,01, -5,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-7,50
[95%-KI] ^c	[-17,35, 2,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-14,91
[95%-KI] ^c	[-24,77, -5,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-14,38
[95%-KI] ^c	[-26,11, -2,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-19,63
[95%-KI] ^c	[-33,17, -6,09]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-8,34
[95%-KI] ^c	[-23,70, 7,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-16,17
[95%-KI] ^c	[-34,34, 2,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-23,33
[95%-KI] ^c	[-46,78, 0,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-23,33
[95%-KI] ^c	[-46,78, 0,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-22,10
[95%-KI] ^c	[-50,82, 6,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,43
[95%-KI] ^c	[-34,16, 23,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-15,31
[95%-KI] ^c	[-32,46, 1,84]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-172 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	22,6 (30,16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-0,67
[95%-KI] ^c	[-8,27, 6,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-9,09
[95%-KI] ^c	[-17,38, -0,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-8,65
[95%-KI] ^c	[-17,36, 0,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-5,97
[95%-KI] ^c	[-15,19, 3,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-11,85
[95%-KI] ^c	[-21,07, -2,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	3,64
[95%-KI] ^c	[-7,32, 14,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-6,54
[95%-KI] ^c	[-19,20, 6,12]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	3,61
[95%-KI] ^c	[-10,75, 17,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,97
[95%-KI] ^c	[-19,97, 14,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-19,34
[95%-KI] ^c	[-46,20, 7,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	0,87
[95%-KI] ^c	[-21,06, 22,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-2,67
[95%-KI] ^c	[-29,53, 24,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	13,99
[95%-KI] ^c	[-12,86, 40,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	9,96
[95%-KI] ^c	[-5,57, 25,49]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</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 4-173 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	58,9 (25,75)
Median (min; max)	54,2 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	41,7-79,2
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	76,7 (15,77)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	15,0 (27,32)
Median (min; max)	16,7 (-41,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-41,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (52,0)
Stabiler Status	8 (32,0)
Verschlechterung	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	81,3 (16,44)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	18,3 (28,82)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	16,7 (-16,7; 75,0)
Q1-Q3	-8,3-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (52,4)
Stabiler Status	7 (33,3)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	82,5 (15,93)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	18,0 (28,77)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (47,4)
Stabiler Status	8 (42,1)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	80,4 (18,15)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	11,8 (29,03)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	81,9 (13,89)
Median (min; max)	83,3 (58,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	14,2 (25,81)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-41,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (41,2)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	81,3 (19,50)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	70,8-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	10,4 (24,39)
Median (min; max)	4,2 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	-4,2-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	80,6 (21,25)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	3,7 (16,72)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	76,2 (23,78)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-1,2 (18,28)
Median (min; max)	-8,3 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	3 (42,9)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	75,0 (11,79)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 91,7)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (21,25)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	79,2 (17,68)
Median (min; max)	79,2 (66,7; 91,7)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
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)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	66,7 (14,43)
Median (min; max)	58,3 (58,3; 83,3)
Q1-Q3	58,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (17,35)
Median (min; max)	-16,7 (-25,0; 8,3)
Q1-Q3	-25,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Zyklus 31 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 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)	75,0 (35,36)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
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)	6
Mittelwert (STD)	54,2 (20,24)
Median (min; max)	54,2 (25,0; 83,3)
Q1-Q3	41,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (30,58)
Median (min; max)	4,2 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-41,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-174 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	76,4 (22,62)
Median (min; max)	83,3 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-93,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	86,4 (13,94)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	8,3 (15,19)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (36,0)
Stabiler Status	14 (56,0)
Verschlechterung	2 (8,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	91,1 (10,40)
Median (min; max)	93,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	8,3 (11,91)
Median (min; max)	6,7 (-6,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	0 (0,0)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	89,5 (11,61)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	6,0 (12,94)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	89,8 (12,27)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	4,7 (16,29)
Median (min; max)	6,7 (-40,0; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	92,9 (7,63)
Median (min; max)	93,3 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	7,5 (11,99)
Median (min; max)	6,7 (-6,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	11 (64,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	93,3 (7,52)
Median (min; max)	96,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	10,0 (14,07)
Median (min; max)	10,0 (-13,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (50,0)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 16 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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	5,9 (16,48)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 46,7)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	7 (77,8)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	91,4 (8,36)
Median (min; max)	86,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	1,9 (8,36)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 13,3)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	93,3 (4,71)
Median (min; max)	93,3 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	93,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	10,7 (22,41)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 40,0)
Q1-Q3	-6,7-26,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	95,6 (7,70)
Median (min; max)	100,0 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	8,9 (10,18)
Median (min; max)	6,7 (0,0; 20,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	95,6 (7,70)
Median (min; max)	100,0 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	8,9 (10,18)
Median (min; max)	6,7 (0,0; 20,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	90,0 (14,14)
Median (min; max)	90,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
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)	90,0 (14,14)
Median (min; max)	90,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 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)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	70,0 (26,92)
Median (min; max)	66,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	46,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (22,48)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-175 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	71,1 (24,16)
Median (min; max)	75,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	62,5-87,5
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	80,0 (20,27)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	6,3 (14,29)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (28,0)
Stabiler Status	17 (68,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	85,3 (20,73)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	8,7 (21,49)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	9 (42,9)
Verschlechterung	2 (9,5)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	84,6 (17,84)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	10,5 (19,61)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (42,1)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	83,8 (18,74)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	3,4 (13,84)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (23,5)
Stabiler Status	12 (70,6)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	87,3 (13,86)
Median (min; max)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	6,9 (16,20)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	5 (29,4)
Stabiler Status	11 (64,7)
Verschlechterung	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	83,3 (23,30)
Median (min; max)	95,8 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	4,9 (16,07)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	-4,2-12,5
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	72,2 (23,57)
Median (min; max)	66,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-3,7 (18,69)
Median (min; max)	-8,3 (-25,0; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	73,8 (31,71)
Median (min; max)	75,0 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-3,6 (24,47)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 41,7)
Q1-Q3	-25,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	88,3 (7,45)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	10,0 (18,07)
Median (min; max)	16,7 (-16,7; 25,0)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (60,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 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 25 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	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	94,4 (9,62)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	8,3 (30,05)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	-16,7-41,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 31 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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-4,2 (5,89)
Median (min; max)	-4,2 (-8,3; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
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)	95,8 (5,89)
Median (min; max)	95,8 (91,7; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-4,2 (5,89)
Median (min; max)	-4,2 (-8,3; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
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)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	65,3 (30,01)
Median (min; max)	75,0 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	9,7 (8,19)
Median (min; max)	12,5 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	3 (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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-176 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	66,1 (30,59)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	81,3 (23,23)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	12,0 (24,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (32,0)
Stabiler Status	16 (64,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	84,9 (20,35)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	13,5 (33,17)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (33,3)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	3 (14,3)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	90,4 (13,96)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	20,2 (30,72)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (57,9)
Stabiler Status	7 (36,8)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	84,3 (20,81)
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)	17
Mittelwert (STD)	6,9 (27,68)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (35,3)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	93,1 (13,25)
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)	17
Mittelwert (STD)	19,6 (25,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	84,7 (16,60)
Median (min; max)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	9,7 (25,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	92,6 (14,70)
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)	9
Mittelwert (STD)	11,1 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	76,2 (25,20)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (23,00)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	86,7 (18,26)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 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	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	94,4 (9,62)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	16,7 (16,67)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (19,25)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)	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)	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)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	55,6 (40,37)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	8,3 (39,09)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	1 (16,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-177 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	79,2 (20,60)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	81,3 (19,44)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	2,0 (16,19)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (32,0)
Stabiler Status	11 (44,0)
Verschlechterung	6 (24,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	84,1 (18,62)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,8 (15,34)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	6 (28,6)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	85,1 (14,59)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	3,5 (13,12)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	3 (15,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	86,3 (22,23)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	2,9 (14,71)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (29,4)
Stabiler Status	10 (58,8)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	86,3 (16,91)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	1,0 (17,15)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	4 (23,5)
Stabiler Status	9 (52,9)
Verschlechterung	4 (23,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	83,3 (18,80)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	0,0 (10,05)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	79,6 (27,36)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-3,7 (16,20)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	3 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	76,2 (18,90)
Median (min; max)	66,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-7,1 (13,11)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	93,3 (9,13)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (9,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 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 25 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)	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 (-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)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	63,9 (38,61)
Median (min; max)	75,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	16,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-8,3 (29,34)
Median (min; max)	-16,7 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	4 (66,7)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-178 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	28
Mittelwert (STD)	68,5 (28,45)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	86,0 (17,80)
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)	25
Mittelwert (STD)	16,7 (26,35)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (56,0)
Stabiler Status	7 (28,0)
Verschlechterung	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	88,9 (14,27)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	17,5 (24,42)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (52,4)
Stabiler Status	9 (42,9)
Verschlechterung	1 (4,8)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	87,7 (16,52)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	15,8 (29,12)
Median (min; max)	16,7 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (52,6)
Stabiler Status	7 (36,8)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	89,2 (15,52)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	13,7 (29,01)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (47,1)
Stabiler Status	7 (41,2)
Verschlechterung	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	96,1 (11,07)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	23,5 (25,72)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status ^c , n (%)	

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Verbesserung	9 (52,9)
Stabiler Status	8 (47,1)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	80,6 (24,45)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	9,7 (27,02)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (50,0)
Stabiler Status	3 (25,0)
Verschlechterung	3 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	5,6 (18,63)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (44,4)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	78,6 (23,00)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (27,22)

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (42,9)
Stabiler Status	2 (28,6)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	80,0 (18,26)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 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	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 25 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 25 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	16,7 (16,67)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
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)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
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)	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)	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)	6

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
Mittelwert (STD)	58,3 (36,13)
Median (min; max)	50,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (38,97)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	2 (33,3)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Anhang 4-J1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

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 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

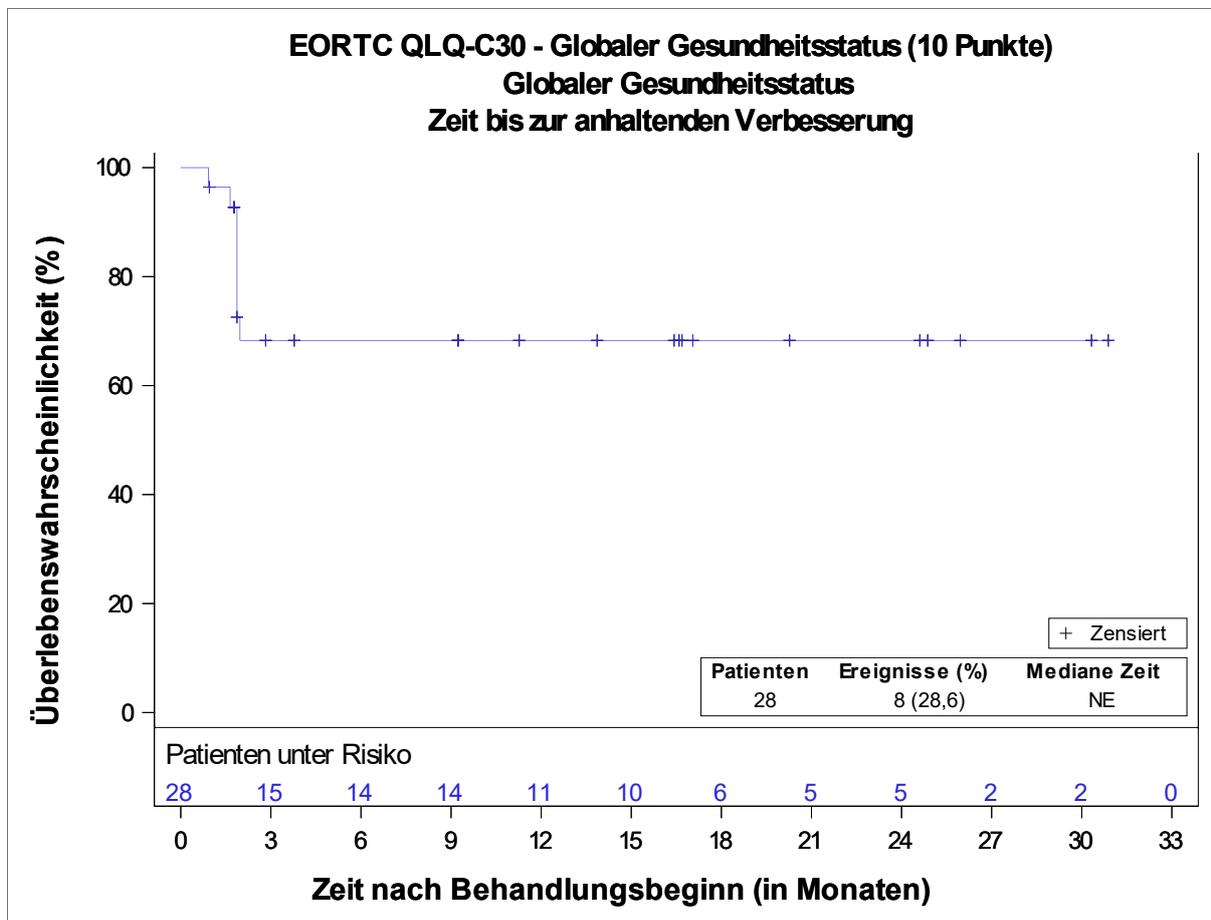


Abbildung 4-67 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen

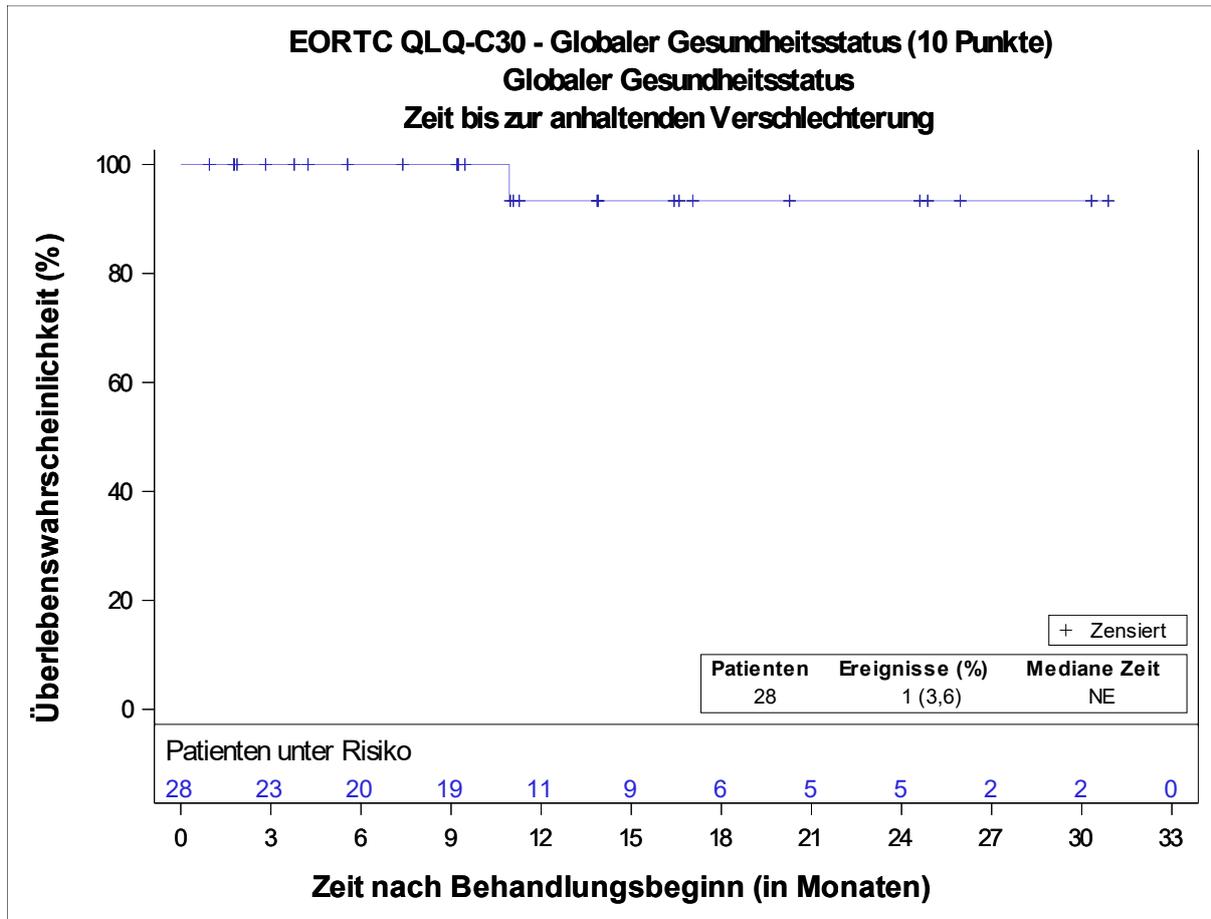


Abbildung 4-68 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

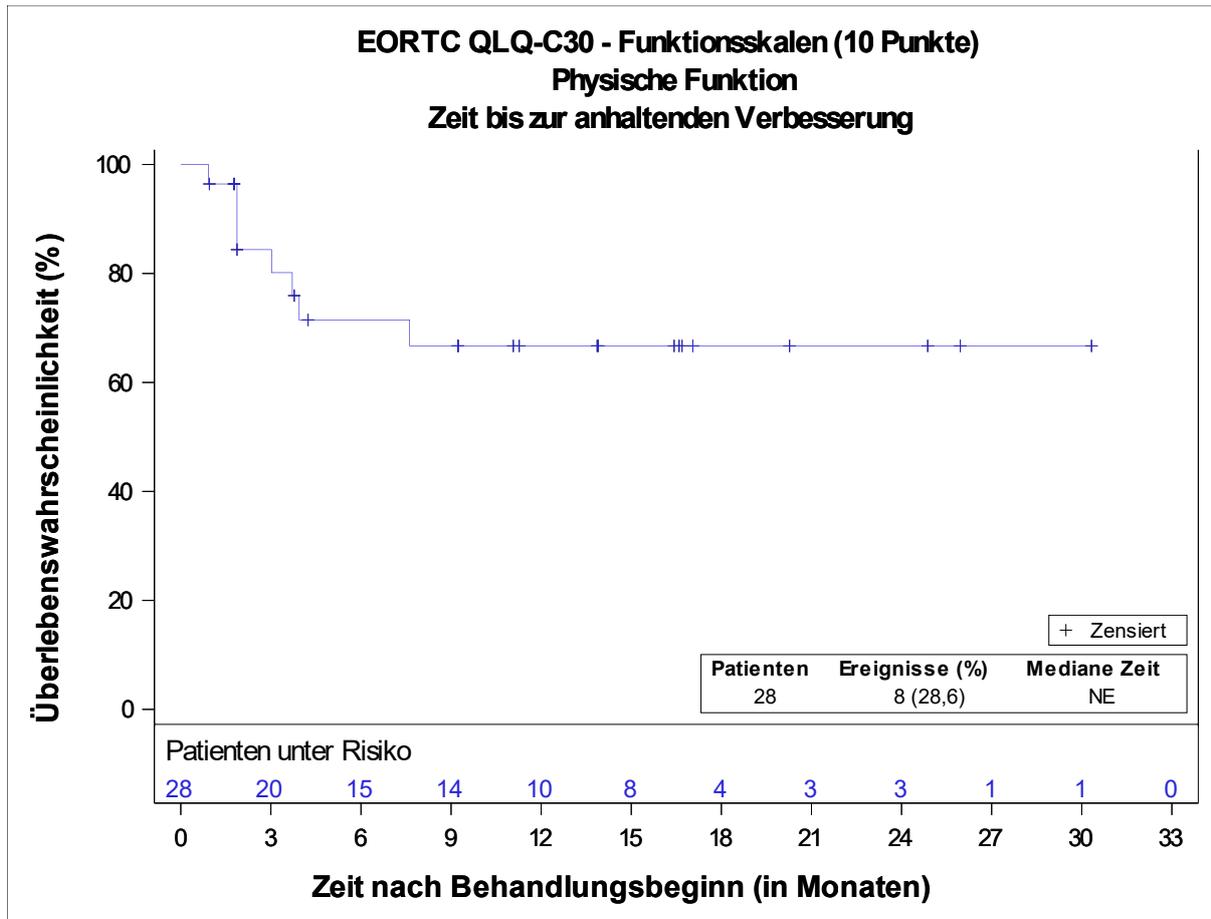


Abbildung 4-69 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

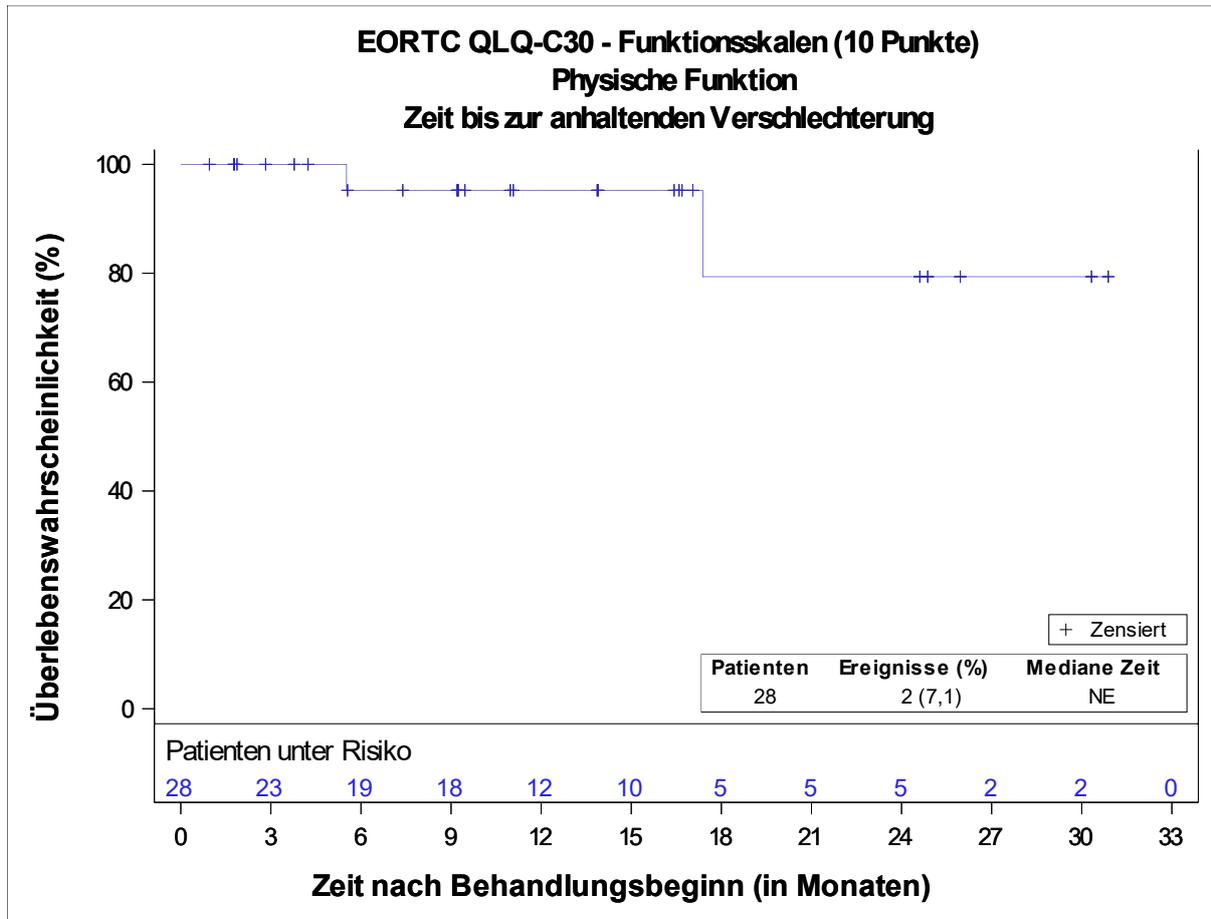


Abbildung 4-70 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

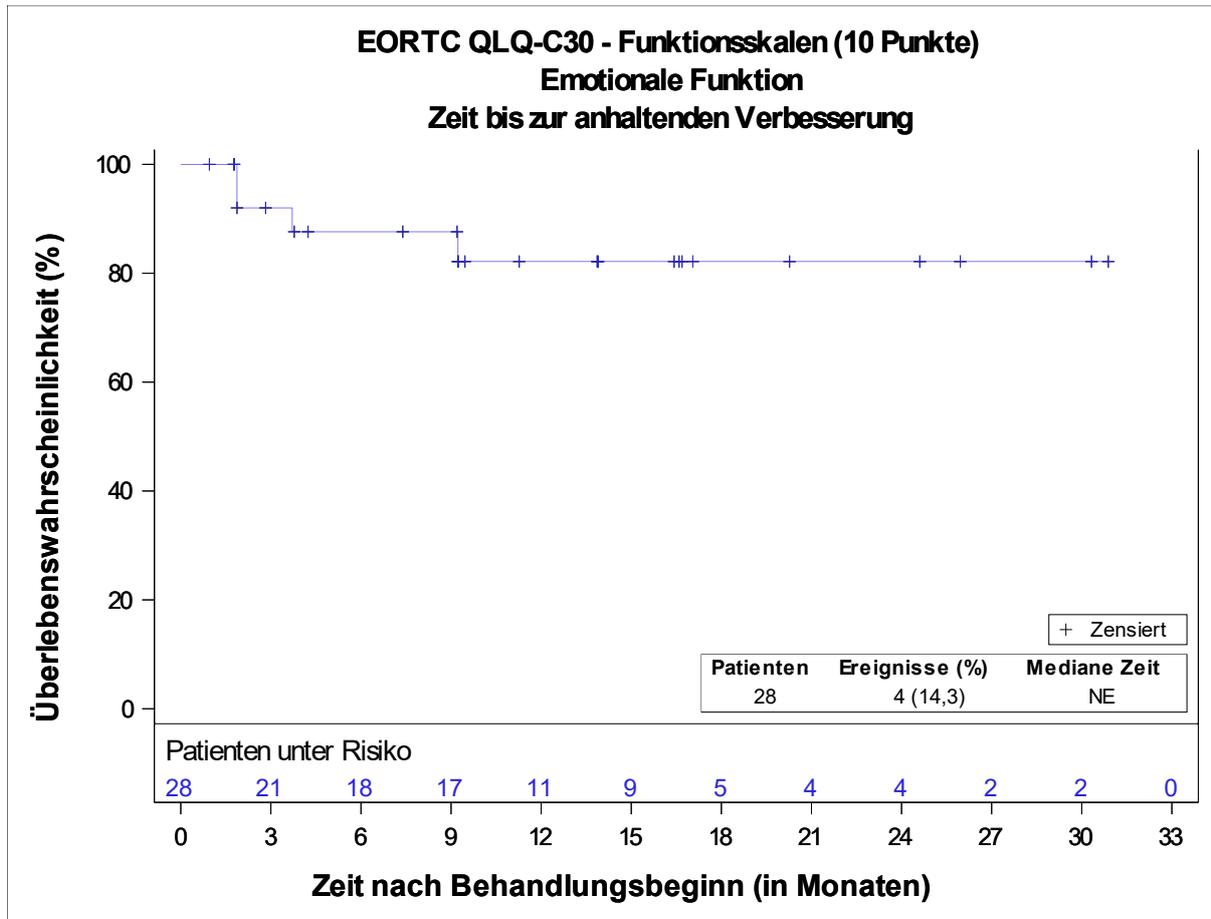


Abbildung 4-71 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

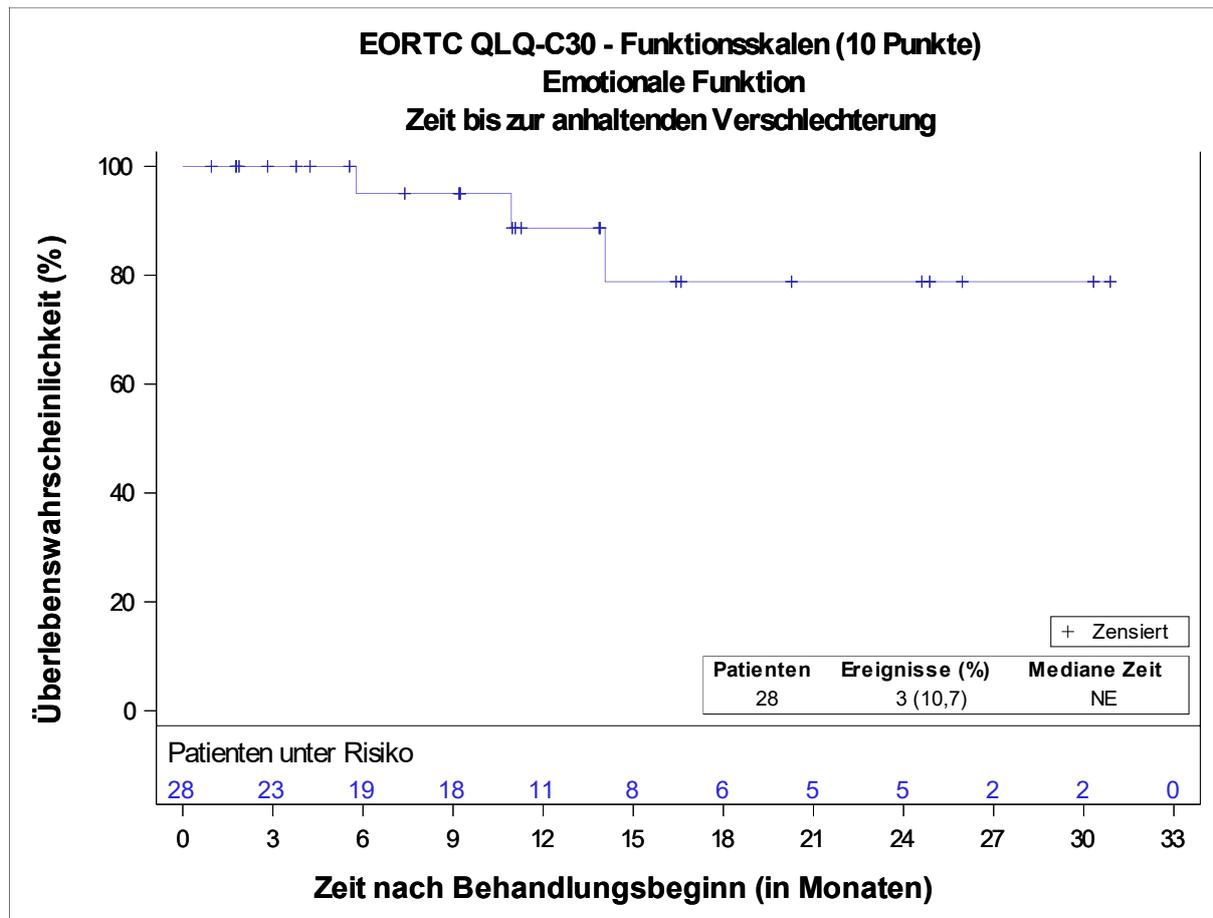


Abbildung 4-72 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

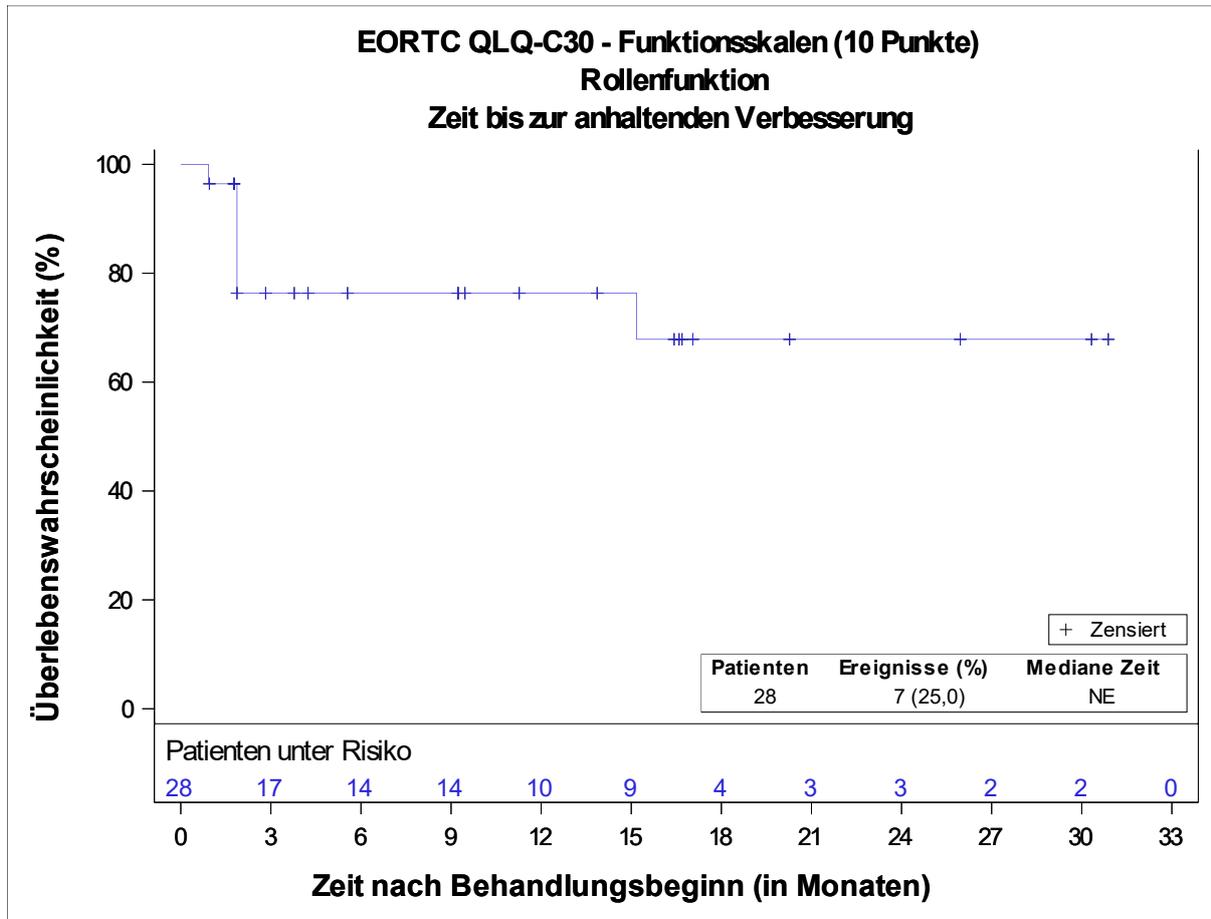


Abbildung 4-73 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

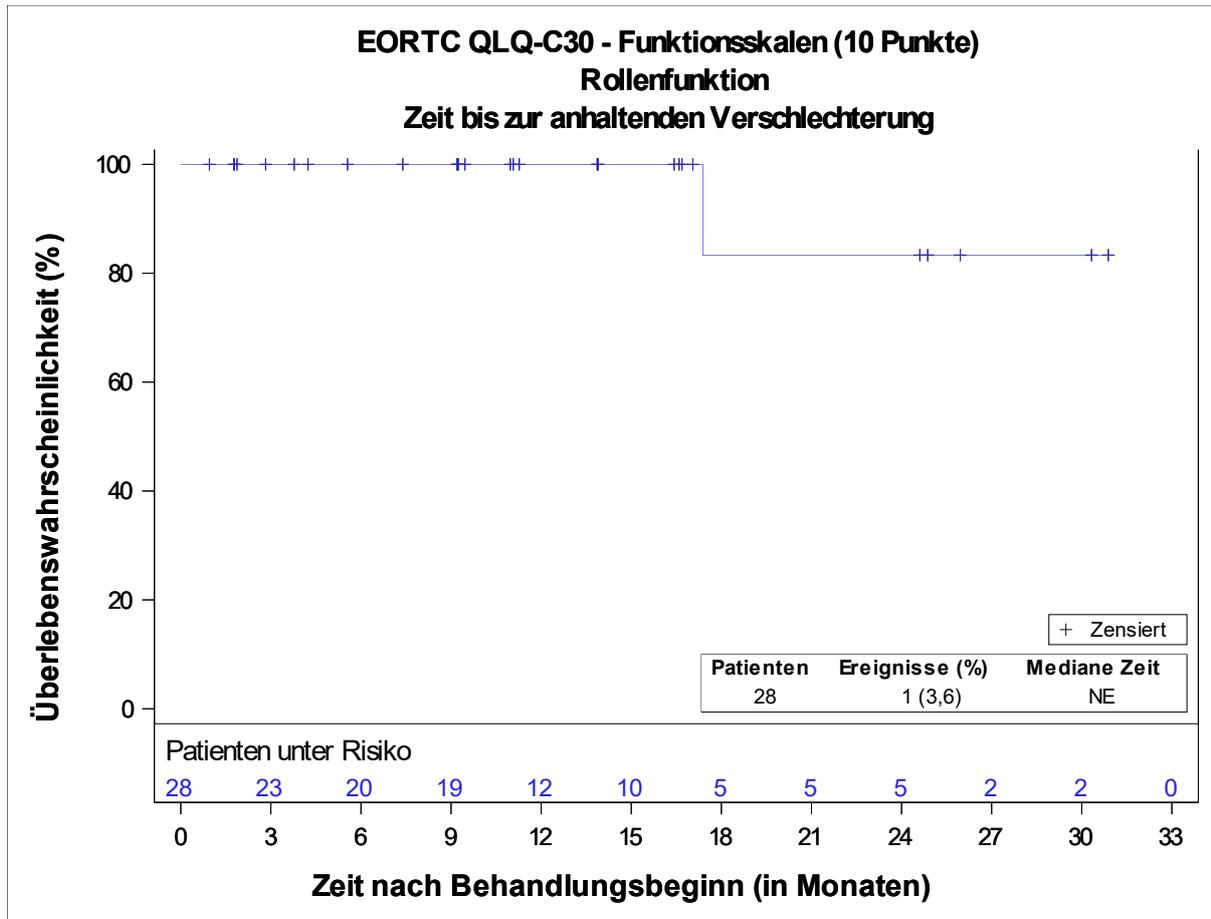


Abbildung 4-74 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

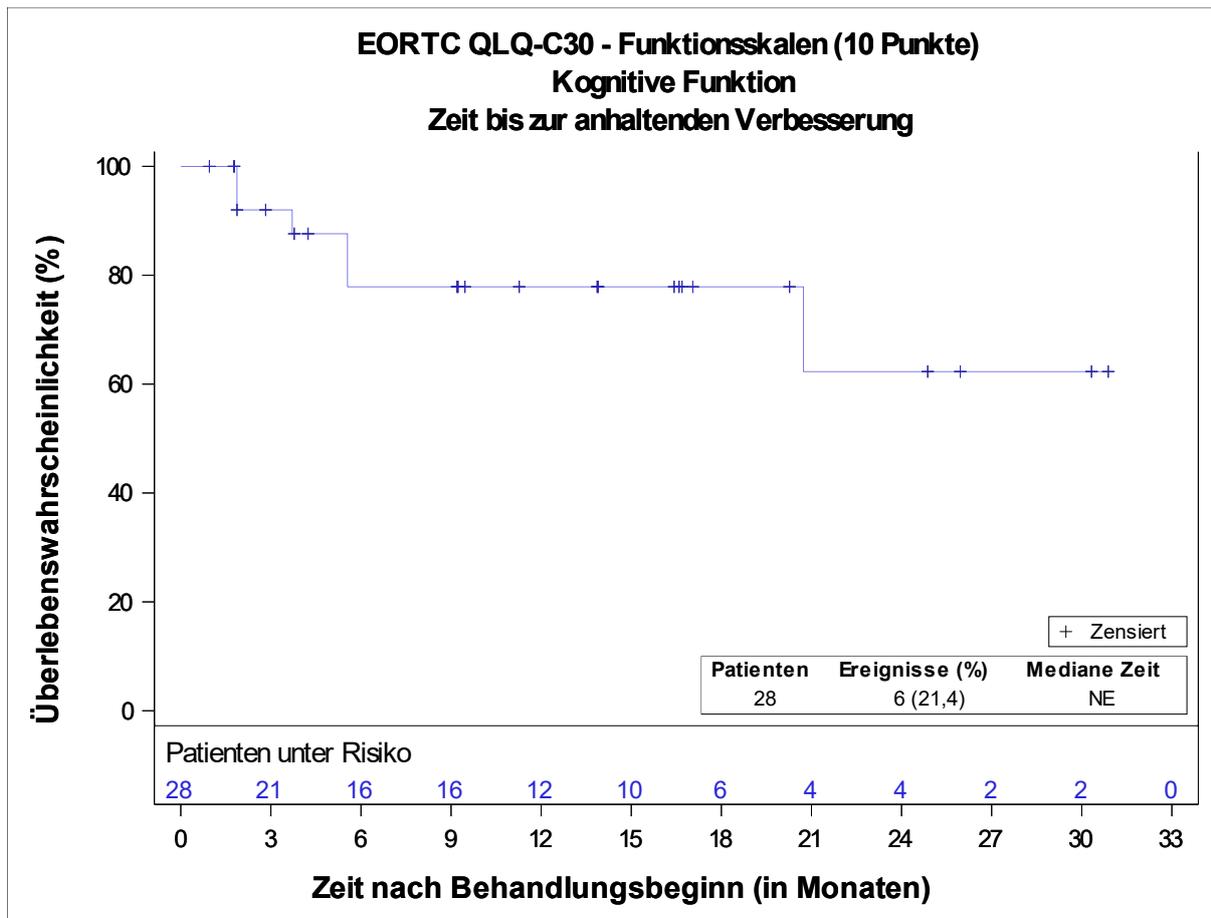


Abbildung 4-75 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

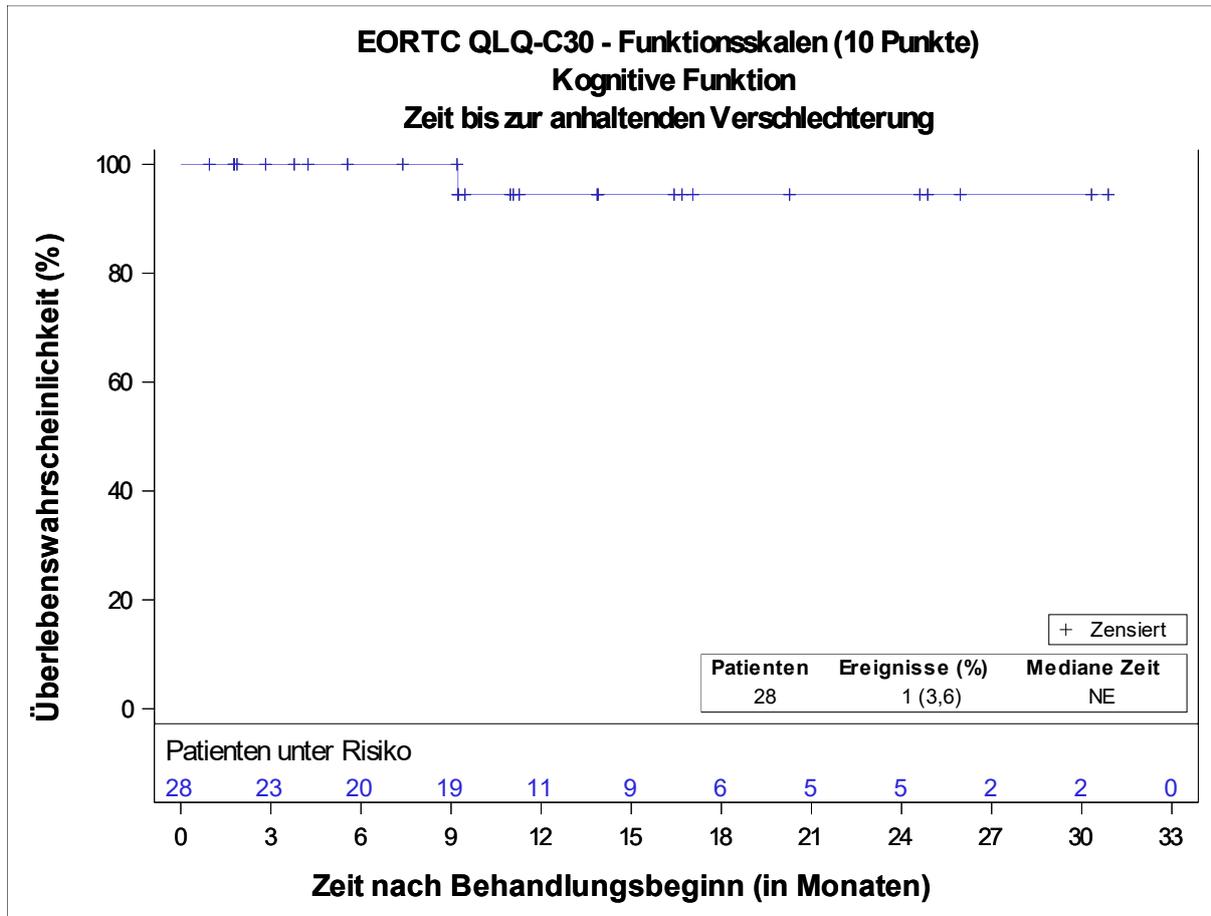


Abbildung 4-76 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

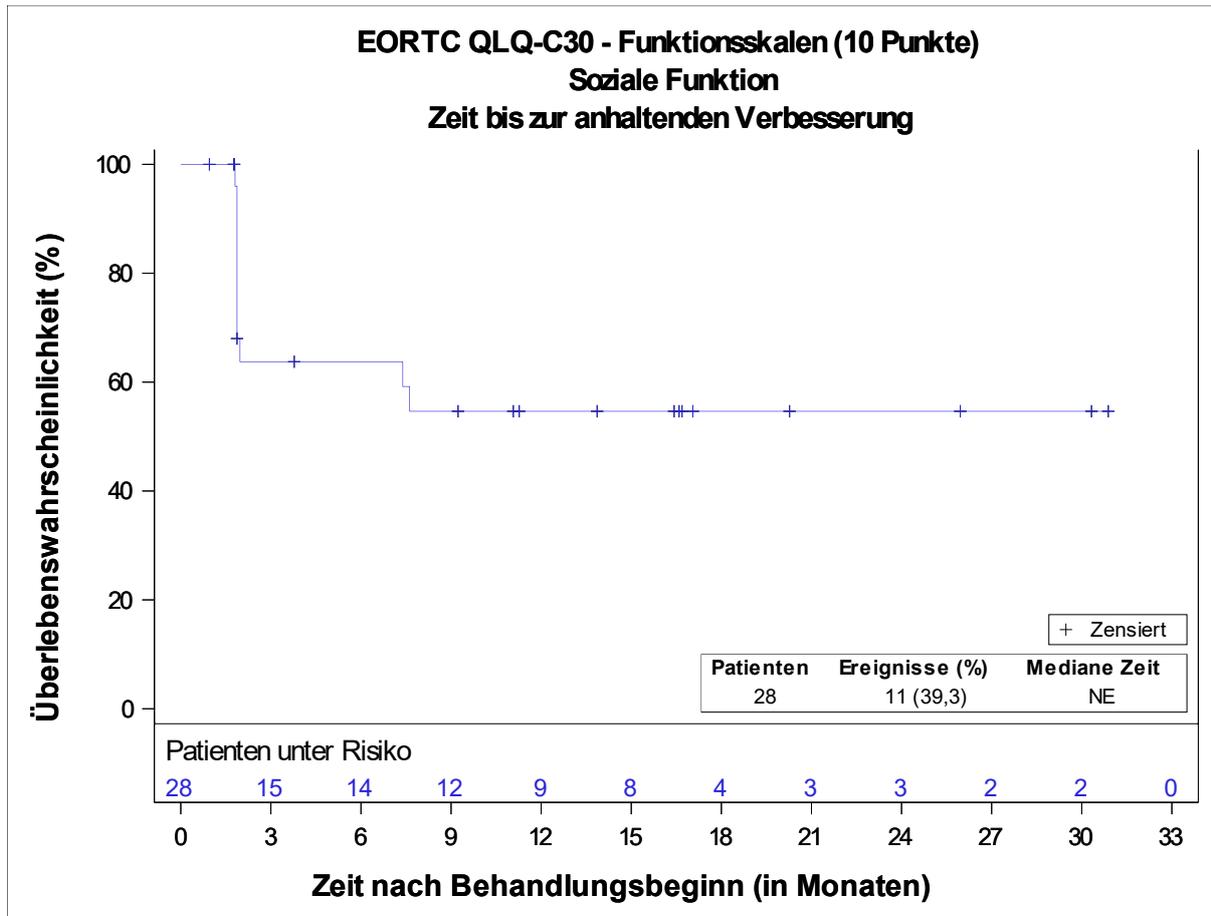


Abbildung 4-77 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

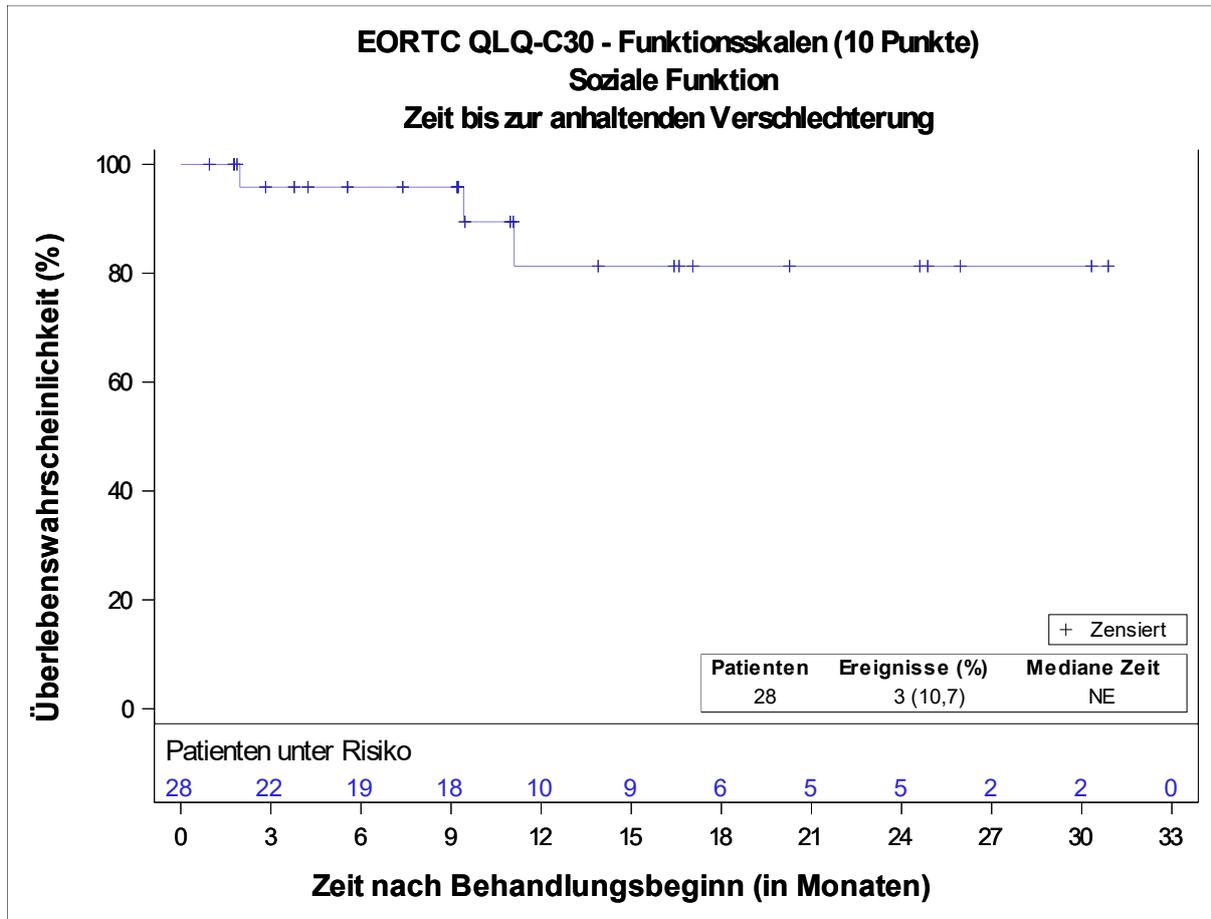


Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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 4-179 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (57,1)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (42,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,10 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,87 [10,94; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-180 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (46,4)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (53,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,62 [1,97; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (32,1)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (67,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,33; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-181 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (53,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (46,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (17,9)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (82,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-182 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	6,90 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (71,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,43; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-183 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (46,4)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (53,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,39 [2,79; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (64,3)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (35,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,32 [2,83; 13,86]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-184 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (64,3)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (35,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; 7,39]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,10; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: 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 (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</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 – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

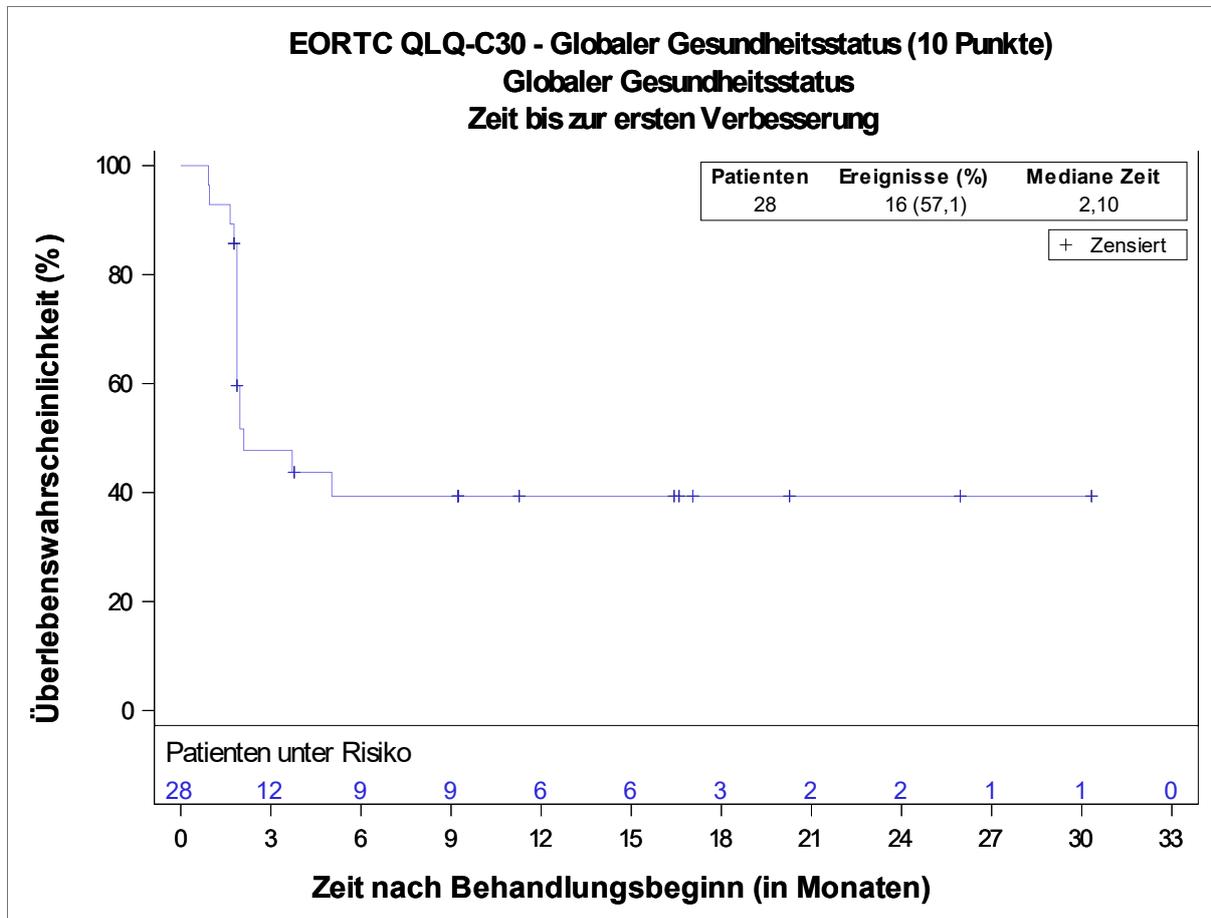


Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

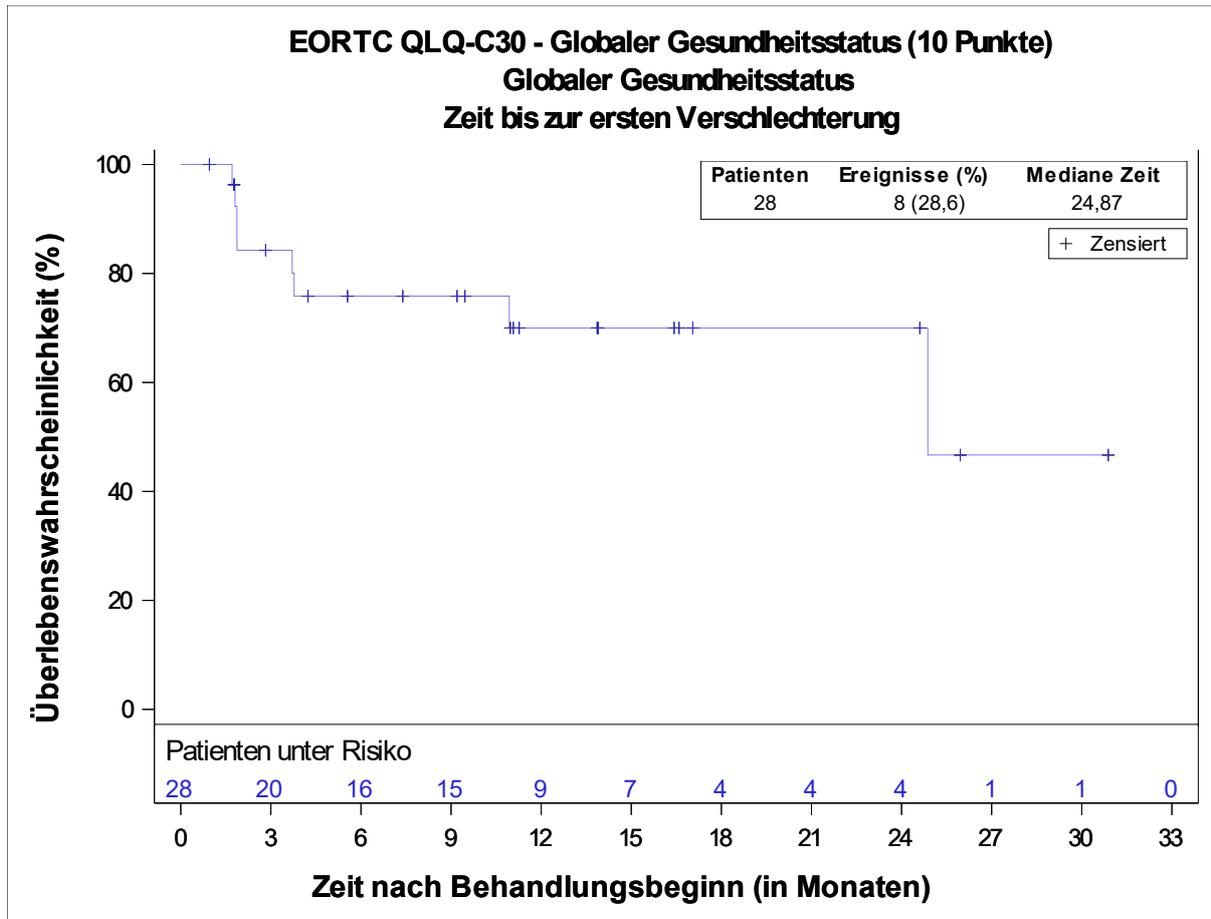


Abbildung 4-80 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

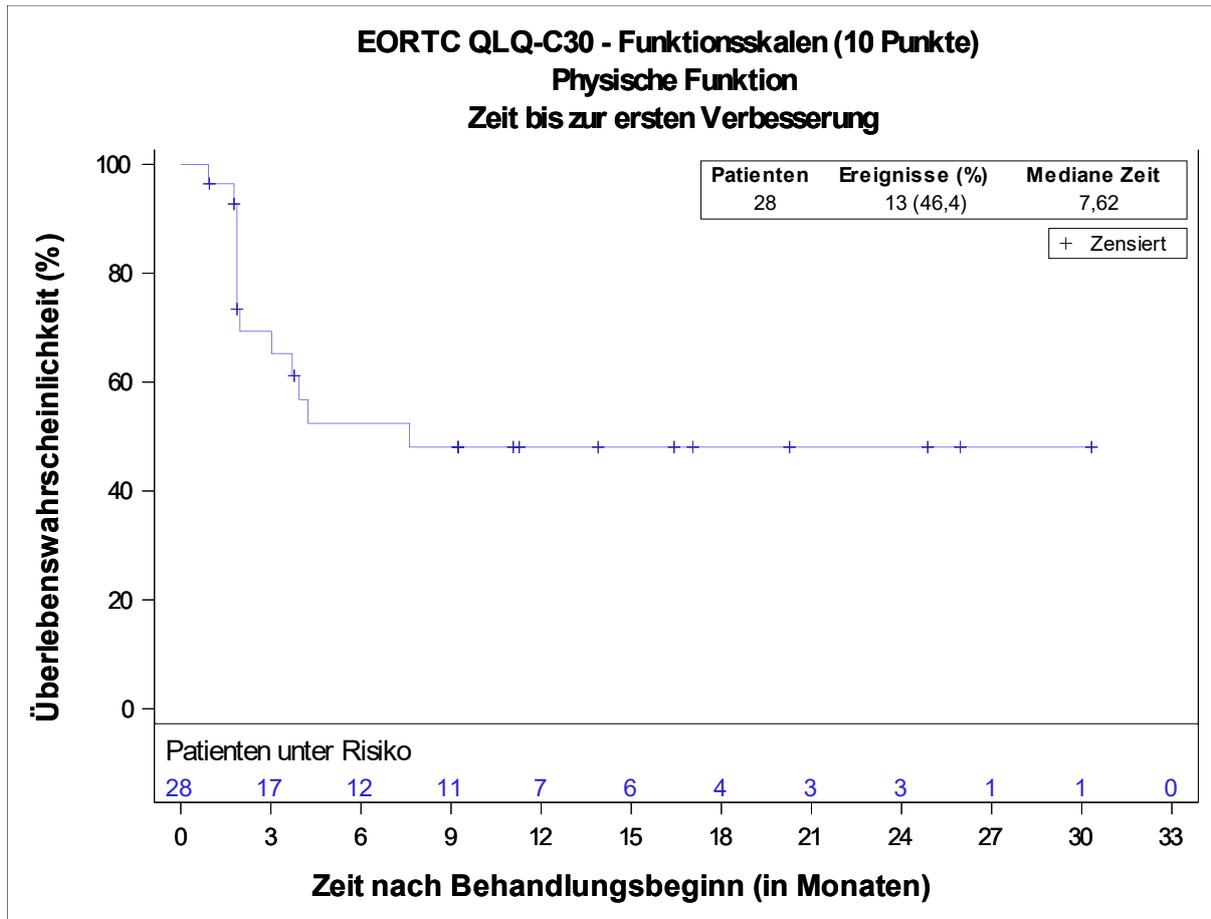


Abbildung 4-81 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

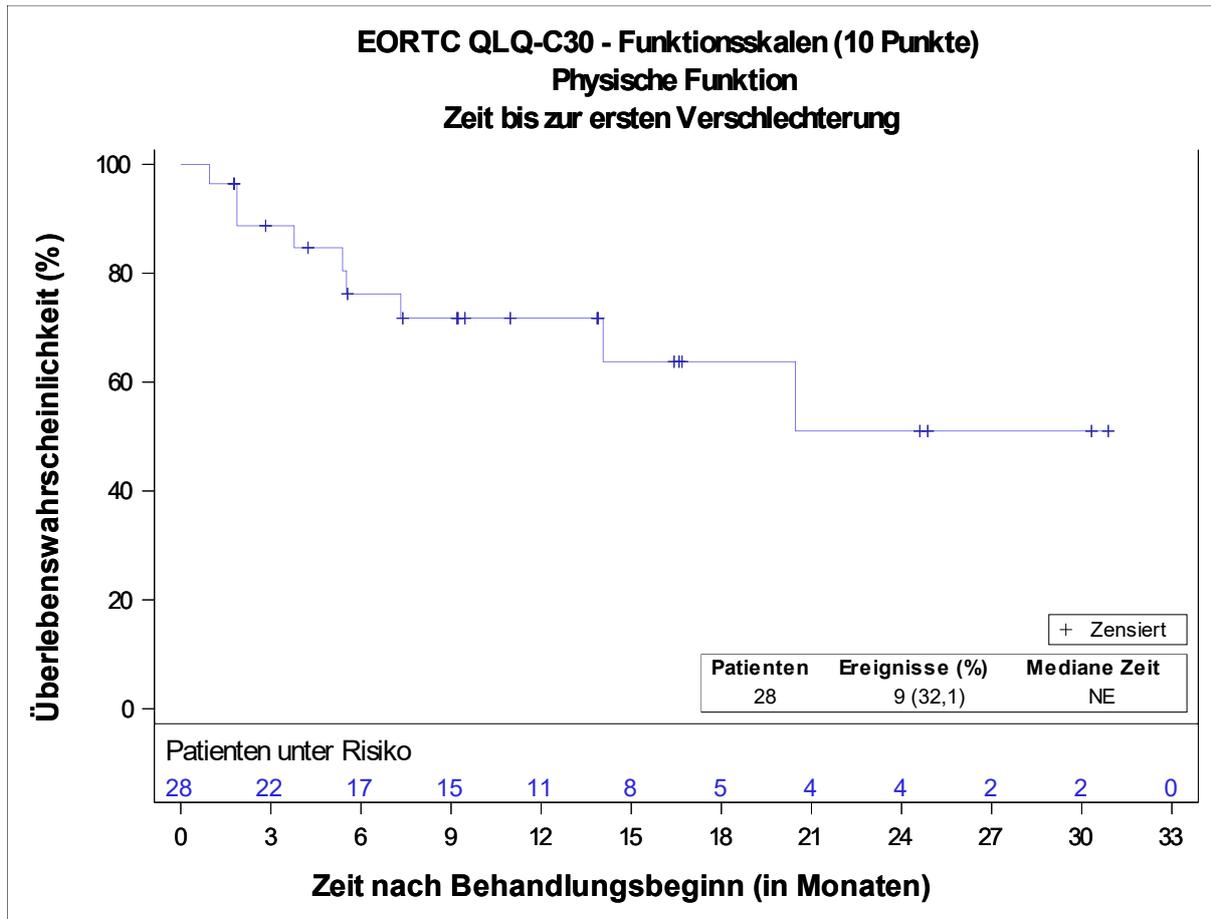


Abbildung 4-82 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

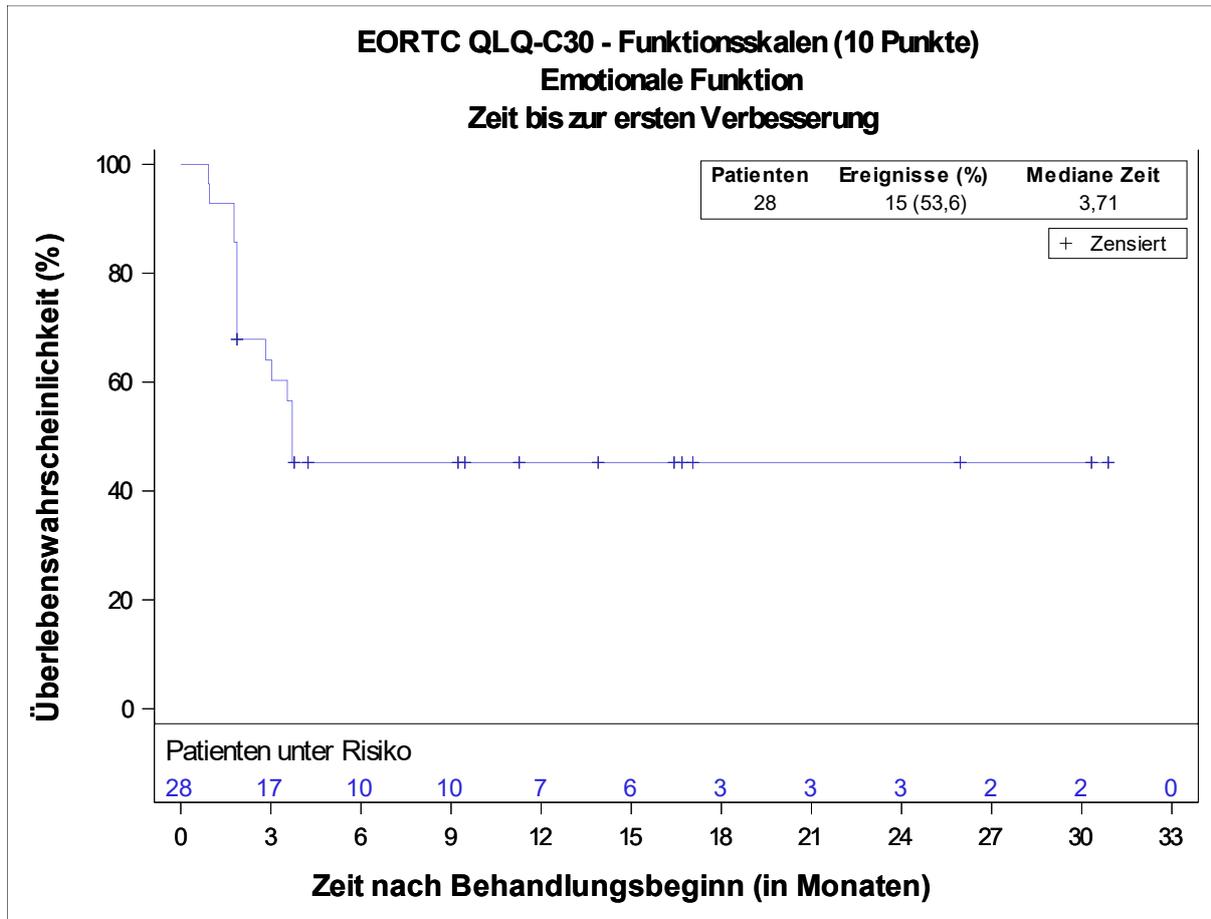


Abbildung 4-83 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

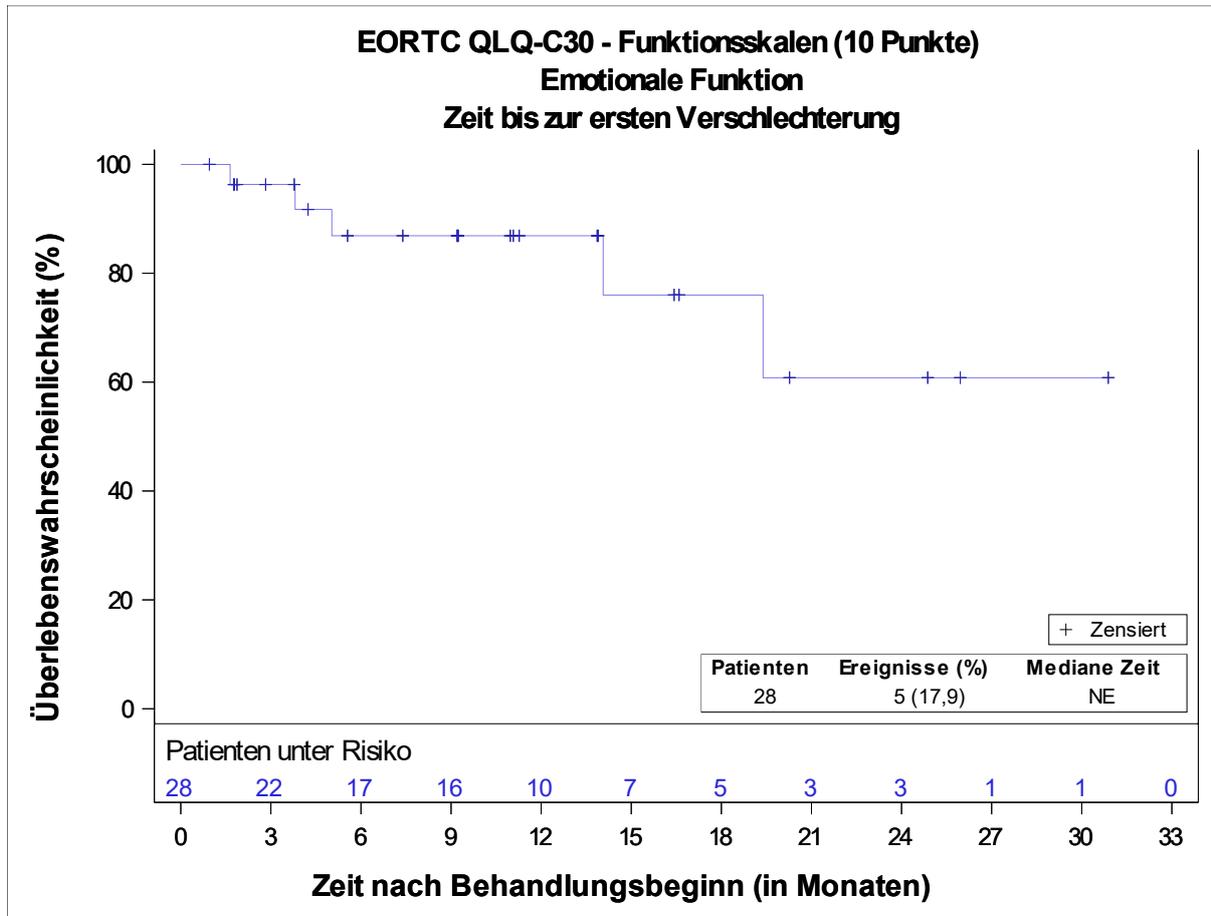


Abbildung 4-84 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

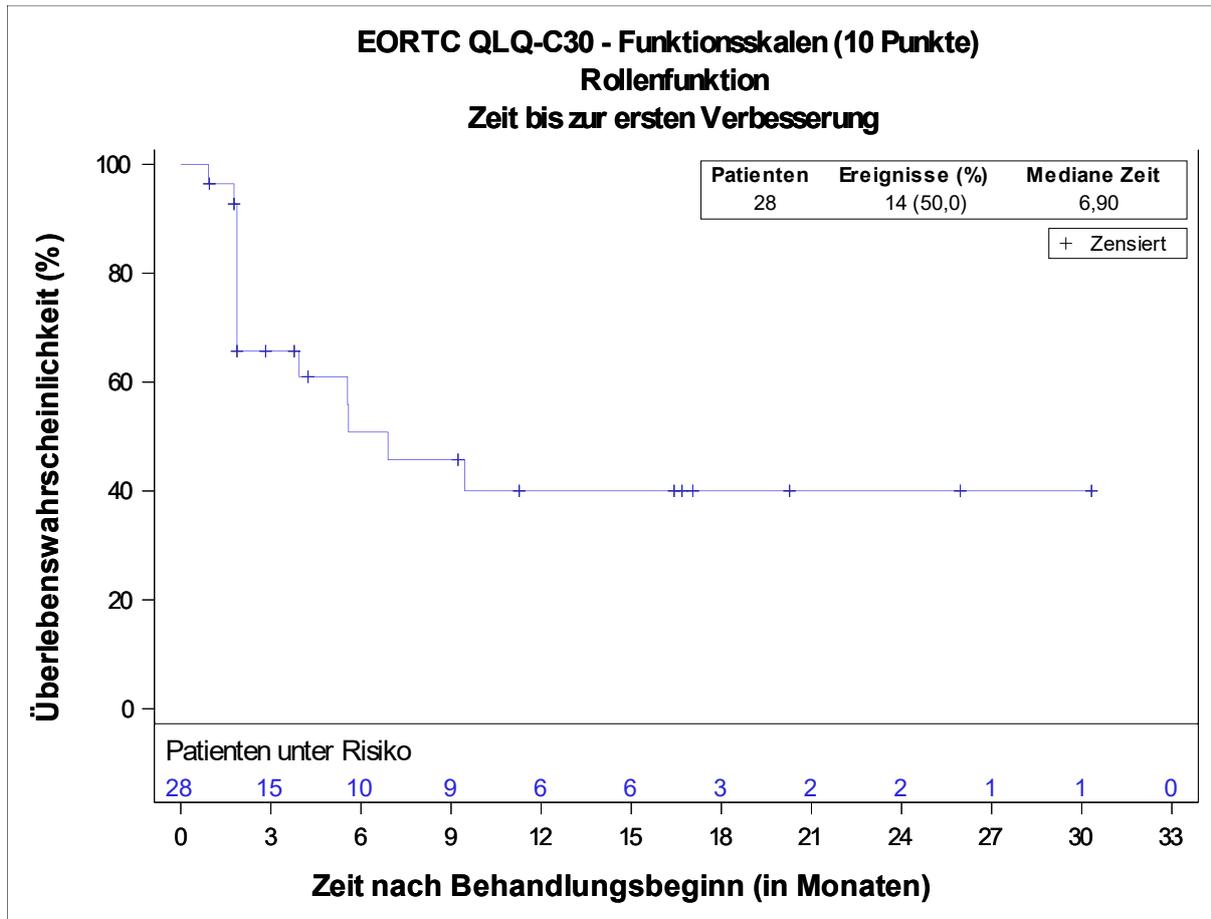


Abbildung 4-85 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

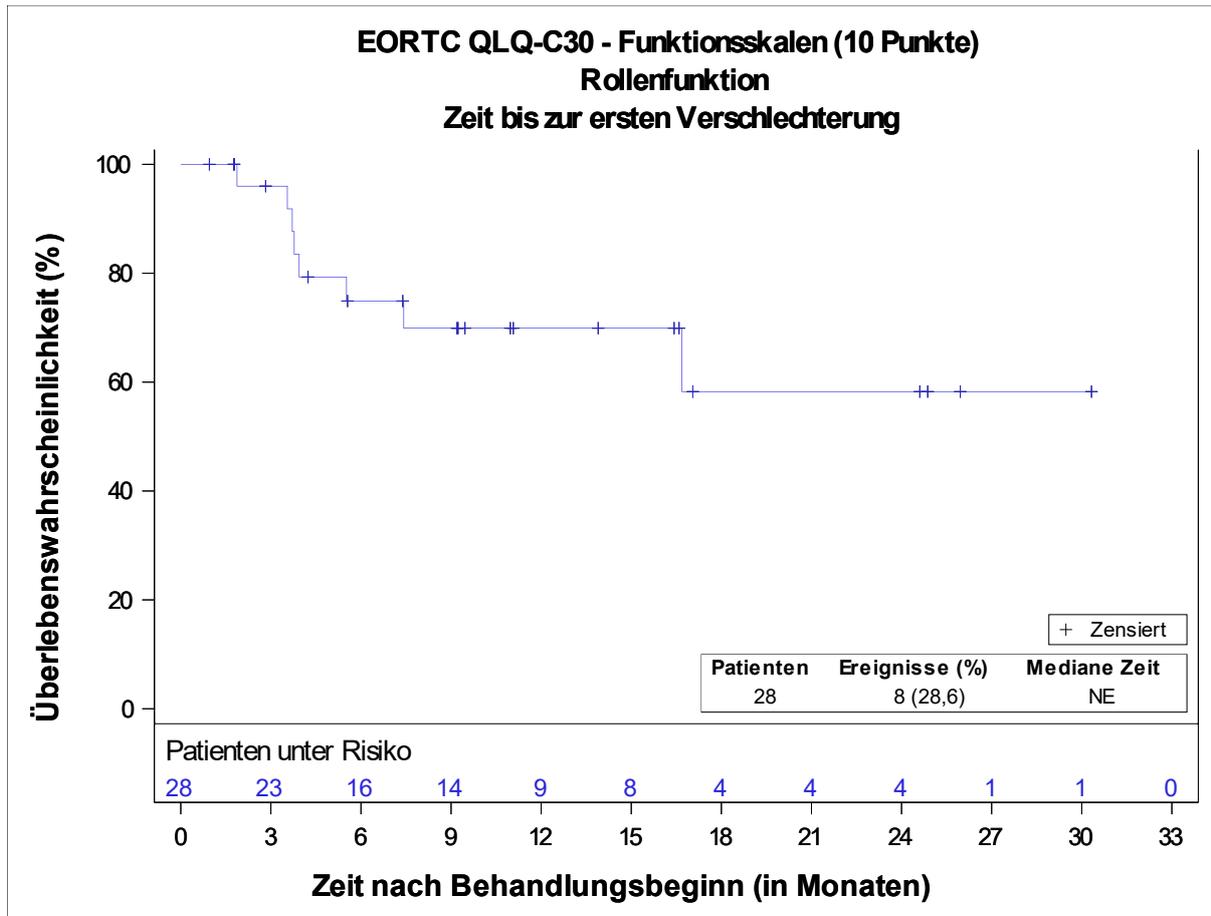


Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

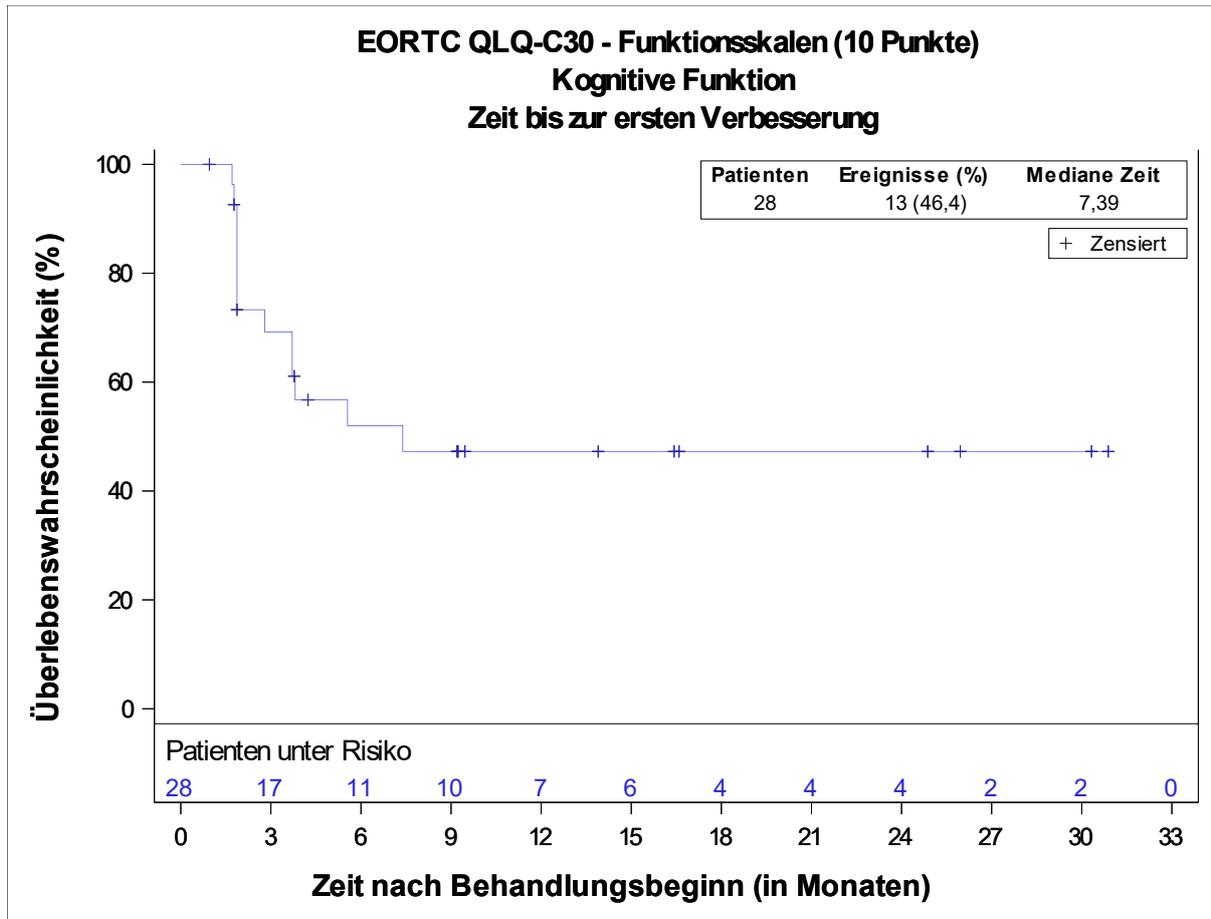


Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

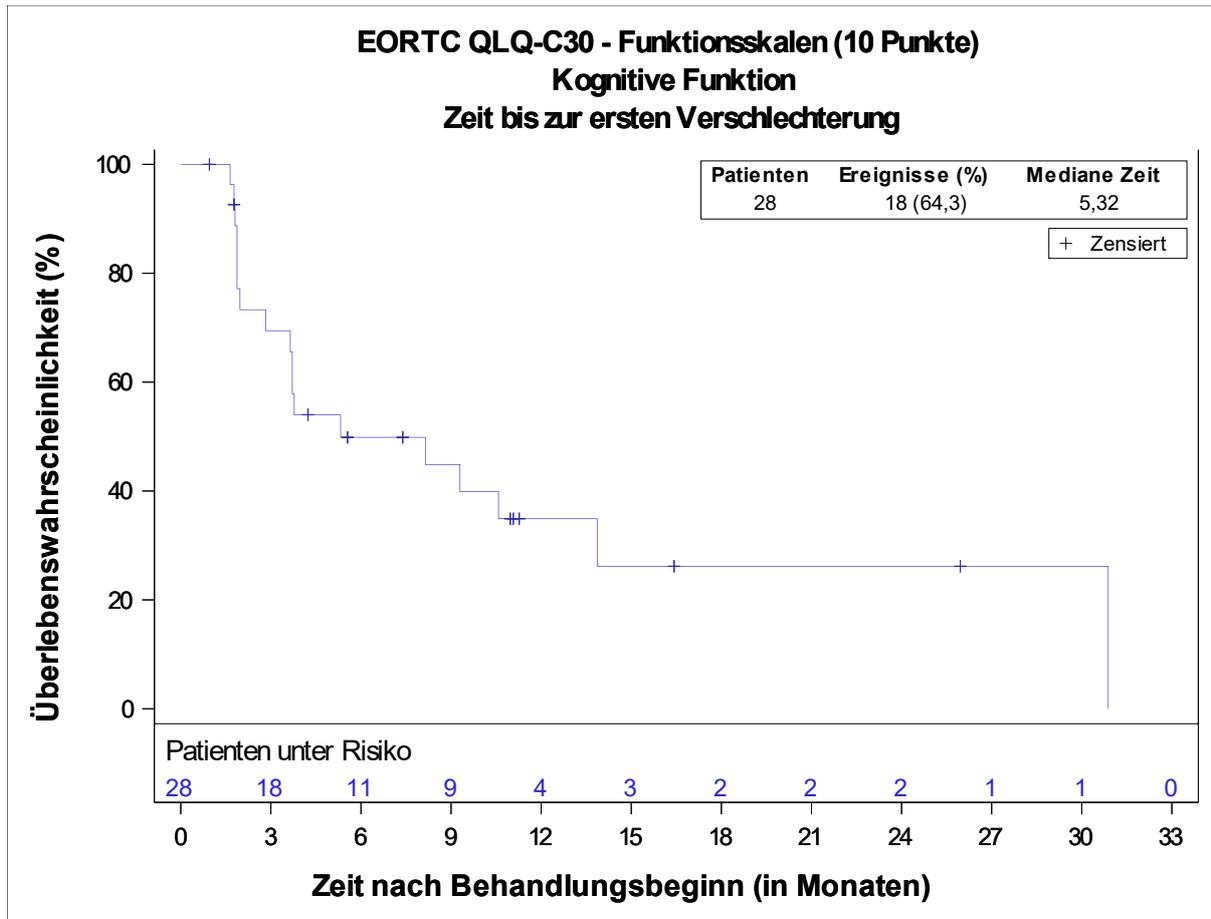


Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

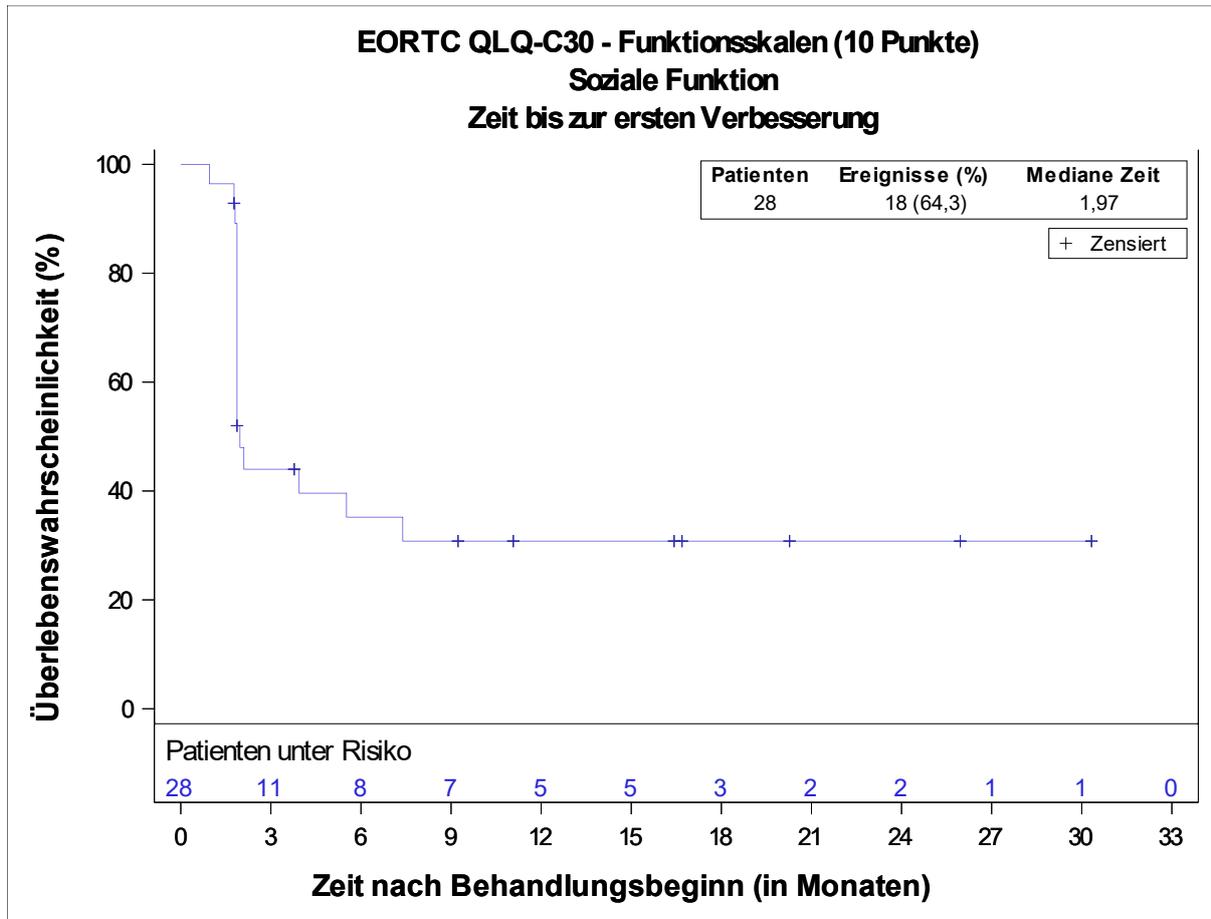


Abbildung 4-89 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

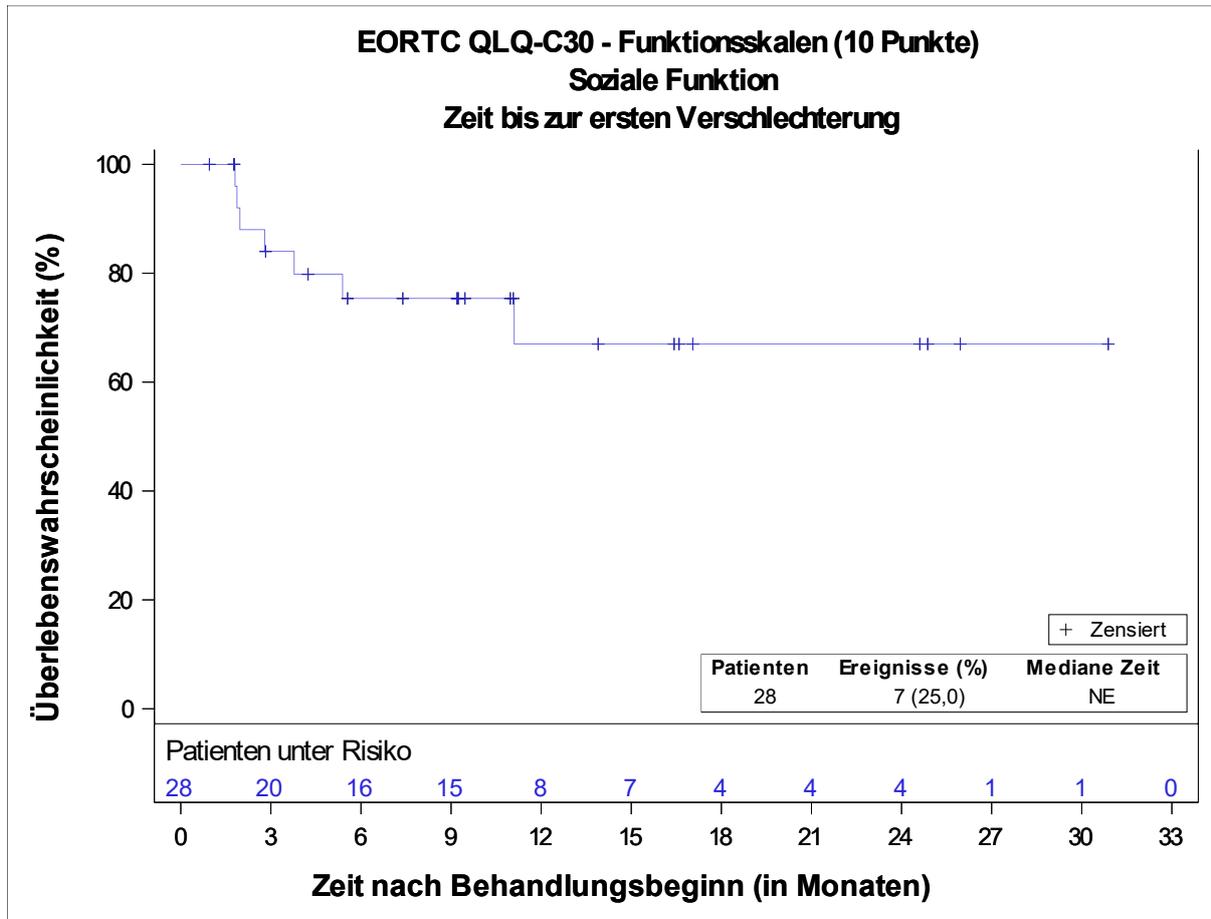


Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

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 4-185 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumornagnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	13 (52,0)	8 (32,0)	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	11 (52,4)	7 (33,3)	3 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	9 (47,4)	8 (42,1)	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,8)
Zyklus 13 Tag 1	4 (33,3)	6 (50,0)	2 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 4-186 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	9 (36,0)	14 (56,0)	2 (8,0)
Zyklus 5 Tag 1	8 (38,1)	13 (61,9)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	6 (35,3)	9 (52,9)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	6 (35,3)	11 (64,7)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	6 (50,0)	5 (41,7)	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 4-187 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	7 (28,0)	17 (68,0)	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	10 (47,6)	9 (42,9)	2 (9,5)
Zyklus 7 Tag 1	8 (42,1)	10 (52,6)	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	4 (23,5)	12 (70,6)	1 (5,9)
Zyklus 11 Tag 1	5 (29,4)	11 (64,7)	1 (5,9)
Zyklus 13 Tag 1	3 (25,0)	8 (66,7)	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Tabelle 4-188 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	8 (32,0)	16 (64,0)	1 (4,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (33,3)	11 (52,4)	3 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	11 (57,9)	7 (36,8)	1 (5,3)
Zyklus 9 Tag 1	6 (35,3)	9 (52,9)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	8 (47,1)	9 (52,9)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (33,3)	7 (58,3)	1 (8,3)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 4-189 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	8 (32,0)	11 (44,0)	6 (24,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (23,8)	10 (47,6)	6 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	6 (31,6)	10 (52,6)	3 (15,8)
Zyklus 9 Tag 1	5 (29,4)	10 (58,8)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	4 (23,5)	9 (52,9)	4 (23,5)
Zyklus 13 Tag 1	2 (16,7)	8 (66,7)	2 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	0 (0,0)	4 (66,7)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Tabelle 4-190 (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: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	14 (56,0)	7 (28,0)	4 (16,0)
Zyklus 5 Tag 1	11 (52,4)	9 (42,9)	1 (4,8)
Zyklus 7 Tag 1	10 (52,6)	7 (36,8)	2 (10,5)
Zyklus 9 Tag 1	8 (47,1)	7 (41,2)	2 (11,8)
Zyklus 11 Tag 1	9 (52,9)	8 (47,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Kleinsten relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); 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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.</p> <p>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).</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>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Anhang 4-J6: Veränderung der Scores der Skala des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-191 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	58,9 (25,75)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	10,87
[95%-KI] ^c	[4,07, 17,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	15,32
[95%-KI] ^c	[7,92, 22,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	16,20
[95%-KI] ^c	[8,42, 23,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	13,45
[95%-KI] ^c	[5,23, 21,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	15,08
[95%-KI] ^c	[6,86, 23,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	13,94
[95%-KI] ^c	[4,15, 23,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
n ^b	9
LS Mean ^c	12,25
[95%-KI] ^c	[0,89, 23,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	7,80
[95%-KI] ^c	[-5,07, 20,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	7,00
[95%-KI] ^c	[-8,18, 22,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	12,55
[95%-KI] ^c	[-11,41, 36,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-1,79
[95%-KI] ^c	[-21,40, 17,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	15,34
[95%-KI] ^c	[-8,64, 39,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,00
[95%-KI] ^c	[-16,97, 30,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,55
[95%-KI] ^c	[-22,68, 5,58]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-192 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	76,4 (22,62)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	5,43
[95%-KI] ^c	[1,81, 9,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	8,27
[95%-KI] ^c	[4,34, 12,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	6,37
[95%-KI] ^c	[2,24, 10,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	6,07
[95%-KI] ^c	[1,70, 10,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	9,05
[95%-KI] ^c	[4,68, 13,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	10,30
[95%-KI] ^c	[5,10, 15,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	9,57
[95%-KI] ^c	[3,55, 15,59]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	5,93
[95%-KI] ^c	[-0,89, 12,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	10,56
[95%-KI] ^c	[2,52, 18,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	11,19
[95%-KI] ^c	[0,80, 21,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	11,19
[95%-KI] ^c	[0,80, 21,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,97
[95%-KI] ^c	[-5,76, 19,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,97
[95%-KI] ^c	[-5,76, 19,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,52
[95%-KI] ^c	[-13,02, 1,98]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-193 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	71,1 (24,16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	5,08
[95%-KI] ^c	[-1,17, 11,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	8,62
[95%-KI] ^c	[1,82, 15,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	9,45
[95%-KI] ^c	[2,29, 16,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	4,81
[95%-KI] ^c	[-2,76, 12,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	8,24
[95%-KI] ^c	[0,67, 15,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	5,49
[95%-KI] ^c	[-3,51, 14,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-4,07
[95%-KI] ^c	[-14,46, 6,31]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-3,37
[95%-KI] ^c	[-15,15, 8,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	10,57
[95%-KI] ^c	[-3,36, 24,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	17,57
[95%-KI] ^c	[-4,47, 39,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	11,95
[95%-KI] ^c	[-6,08, 29,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,89
[95%-KI] ^c	[-17,35, 27,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,89
[95%-KI] ^c	[-17,35, 27,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,38
[95%-KI] ^c	[-11,64, 14,39]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-194 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	66,1 (30,59)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	9,04
[95%-KI] ^c	[1,36, 16,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	12,19
[95%-KI] ^c	[3,82, 20,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	17,88
[95%-KI] ^c	[9,08, 26,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	10,30
[95%-KI] ^c	[0,99, 19,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	19,96
[95%-KI] ^c	[10,67, 29,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	11,23
[95%-KI] ^c	[0,17, 22,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	17,73
[95%-KI] ^c	[4,91, 30,55]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	1,44
[95%-KI] ^c	[-13,08, 15,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	12,12
[95%-KI] ^c	[-5,04, 29,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	20,36
[95%-KI] ^c	[-1,76, 42,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	25,92
[95%-KI] ^c	[3,79, 48,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,41
[95%-KI] ^c	[-10,72, 43,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,08
[95%-KI] ^c	[-19,05, 35,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-12,05
[95%-KI] ^c	[-28,06, 3,97]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-195 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	79,2 (20,60)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	1,00
[95%-KI] ^c	[-4,87, 6,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	0,79
[95%-KI] ^c	[-5,59, 7,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	3,07
[95%-KI] ^c	[-3,64, 9,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	2,94
[95%-KI] ^c	[-4,15, 10,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	1,47
[95%-KI] ^c	[-5,63, 8,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-8,44, 8,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-3,70
[95%-KI] ^c	[-13,45, 6,04]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N^a=28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-7,14
[95%-KI] ^c	[-18,19, 3,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	7,50
[95%-KI] ^c	[-5,59, 20,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-16,66, 24,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-12,90, 21,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-16,66, 24,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-4,19
[95%-KI] ^c	[-25,00, 16,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,10
[95%-KI] ^c	[-23,14, 0,94]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-196 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Efficacy Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	28
Mittelwert (STD)	68,5 (28,45)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	13,81
[95%-KI] ^c	[6,79, 20,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	16,23
[95%-KI] ^c	[8,58, 23,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	14,95
[95%-KI] ^c	[6,91, 22,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	15,65
[95%-KI] ^c	[7,15, 24,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	23,17
[95%-KI] ^c	[14,67, 31,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	8,03
[95%-KI] ^c	[-2,08, 18,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	9,25
[95%-KI] ^c	[-2,44, 20,94]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N ^a =28) (N=41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	4,31
[95%-KI] ^c	[-8,94, 17,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	5,42
[95%-KI] ^c	[-10,26, 21,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	9,87
[95%-KI] ^c	[-14,89, 34,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	24,67
[95%-KI] ^c	[4,42, 44,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	24,67
[95%-KI] ^c	[-0,12, 49,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,01
[95%-KI] ^c	[-16,79, 32,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-12,64
[95%-KI] ^c	[-26,98, 1,70]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N'=28) (N=41)
<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 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standard Deviation (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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Sicherheit – weitere Untersuchungen (Studie LIBRETTO-001)

Tabelle 4-197 (Anhang): Mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	6,64
<p>N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Tabelle 4-198 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Safety Analysis Set – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N=45)
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	35 (77,8)
PT Mundtrockenheit	15 (33,3)
PT Abdominalschmerz	12 (26,7)
PT Diarrhö	12 (26,7)
PT Verstopfung	10 (22,2)
PT Übelkeit	10 (22,2)
PT Erbrechen	7 (15,6)
PT Gastro-ösophageale Refluxerkrankung	5 (11,1)
SOC Untersuchungen	30 (66,7)
PT Alaninaminotransferase erhöht	19 (42,2)
PT Aspartataminotransferase erhöht	17 (37,8)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8 (17,8)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	7 (15,6)
PT Gewicht erhöht	6 (13,3)
PT Kreatinin im Blut erhöht	6 (13,3)
PT Bilirubin im Blut erhöht	5 (11,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (57,8)
PT Fatigue	12 (26,7)
PT Fieber	8 (17,8)
PT Ödem peripher	7 (15,6)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (46,7)
PT Appetit vermindert	7 (15,6)
PT Hypokaliämie	6 (13,3)
PT Hyponatriämie	6 (13,3)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (44,4)
PT Ausschlag	6 (13,3)
PT Pruritus	5 (11,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (42,2)
PT Dyspnoe	7 (15,6)
PT Husten	5 (11,1)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (42,2)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (40,0)
PT Rückenschmerzen	7 (15,6)
PT Arthralgie	5 (11,1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N=45)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	17 (37,8)
PT Kopfschmerzen	7 (15,6)
SOC Gefäßerkrankungen	17 (37,8)
PT Hypertonie	14 (31,1)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (35,6)
PT Thrombozytopenie	7 (15,6)
PT Anämie	6 (13,3)
PT Leukopenie	6 (13,3)
PT Lymphopenie	5 (11,1)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	13 (28,9)
PT Schlaflosigkeit	8 (17,8)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (22,2)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	8 (17,8)
SOC Augenerkrankungen	7 (15,6)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (15,6)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (11,1)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Preferred Term; RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Anhang 4-L: Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt 24. September 2021)

Anhang 4-L1: Subgruppenanalysen zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Die Analysen können dem zusätzlichen Dokument Anhang 4-L entnommen werden.

Anhang 4-L2: Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität: Funktion-globaler Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30

Die Analysen können dem zusätzlichen Dokument Anhang 4-L entnommen werden.

Anhang 4-M: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 – LIBRETTO-001

**Anhang 4-M1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001
- Kohorte Tumoragnostik**

Die Analysen können dem zusätzlichen Dokument Anhang 4-M entnommen werden.

**Anhang 4-M2: Supgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 -
LIBRETTO-001 (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)**

Die Analysen können dem zusätzlichen Dokument Anhang 4-M entnommen werden.