

Anhang 4-L: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-L1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-	
001 - Teilpopulation A	2
Anhang 4-L1.1: Charakterisierung der Studienpopulation	2
Anhang 4-L1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	22
Anhang 4-L1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	25
Anhang 4-L1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen	28
Anhang 4-L1.5: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30	35
Anhang 4-L1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	42
Anhang 4-L1.7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	211
Anhang 4-L1.8: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	336
Anhang 4-L2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-	
001 - Teilpopulation B	348
Anhang 4-L2.1: Charakterisierung der Studienpopulation	348
Anhang 4-L2.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	374
Anhang 4-L2.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	377
Anhang 4-L2.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen	380
Anhang 4-L2.5: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30	387
Anhang 4-L2.6: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	394
Anhang 4-L2.7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	563
Anhang 4-L2.8: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	690

**Anhang 4-L1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001
- Teilpopulation A**

Anhang 4-L1.1: Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1: Behandlung und Studienverteilung - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Status	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Patienten, die mindestens eine Dosis von 160 mg BID erhalten haben [1] (n, %)	23 (95,8)
Startdosis von 160 mg BID	23 (95,8)
Fortgesetzte Behandlung nach Progress (n, %)	4 (16,7)
Status der Behandlung (n, %)	
Abgebrochen	5 (20,8)
Laufend	19 (79,2)
Grund für den Behandlungsabbruch (n, %)	
Rücknahme der Einwilligung	2 (8,3)
Progress	1 (4,2)
Forderung nach einer alternativen Behandlung durch den Prüfer	1 (4,2)
Andere	1 (4,2)
Status der Studie (n, %)	
Abgebrochen	2 (8,3)
Laufend	22 (91,7)
Grund für den Studienabbruch (n, %)	
Tod	1 (4,2)
Rücknahme der Einwilligung	1 (4,2)
Studienzeit (TOS) (Monate) [2]	
n	24
Mittelwert	31,84
Standardabweichung	15,834
Median	37,37
Minimum	8,3
Maximum	54,5
<p>BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. [1] 160 mg BID ist die empfohlene Dosis für Phase 2. [2] Studienzeit (TOS) (Monate) = (Datum des Studienausstiegs - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die die Studie am oder vor dem Datenschnitt verlassen haben; TOS (Monate) = (Datum des Datenschnitts - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt noch in der Behandlungsphase befanden; TOS (Monate) = (Datum des letzten Besuchs - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt in der langfristigen Nachbeobachtung befanden. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spdisp_tc11.sas

Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spdisp_tc11_saf.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	14 (58,3)
Weiblich	10 (41,7)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	18 (75,0)
Asiaten	1 (4,2)
Andere	3 (12,5)
Fehlend	2 (8,3)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	16 (66,7)
Europa	6 (25,0)
Rest der Welt	2 (8,3)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	5 (20,8)
45 bis < 65 Jahre	8 (33,3)
65 bis < 75 Jahre	9 (37,5)
≥ 75 Jahre	2 (8,3)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	24
Mittelwert (STD)	57,1 (16,47)
Median (min–max)	60,5 (20-84)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	24
Mittelwert (STD)	79,6 (21,14)
Median (min–max)	79,1 (38,9-119,7)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	1 (4,2)
≥ 50 kg	23 (95,8)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	14 (58,3)
1	9 (37,5)
2	1 (4,2)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
IV	24 (100,0)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	24
Mittelwert (STD)	124,3 (154,61)
Median (min–max)	65,9 (2,1-574,9)

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	24 (100,0)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	18 (75,0)
Nein	6 (25,0)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika^a, n (%)	
Radiojodtherapie	18 (75,0)
Selektive RET-Inhibitoren	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)	
0	6 (25,0)
1-2	13 (54,2)
3 oder mehr	5 (20,8)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	
Anzahl der Patienten	24
Mittelwert (STD)	1,5 (1,41)
Median (min–max)	1,0 (0-5)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	10 (41,7)
Nein	14 (58,3)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	23 (95,8)
Nein	1 (4,2)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	24 (100,0)
- CCDC6	15 (62,5)
- NCOA4	7 (29,2)
- Andere	2 (8,3)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	22 (91,7)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	2 (8,3)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^b, n (%)	
Ja	22 (91,7)
Nein	2 (8,3)
Tumorlast in mm^c	
Anzahl der Patienten	22
Mittelwert (STD)	49,0 (32,32)
Median (min–max)	45,0 (13,0-138,0)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Fehlend	24 (100,0)
EORTC QLQ-C30	

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Fatigue	(n=22) 25,8 (25,52)
Schmerzen	(n=22) 23,5 (28,48)
Übelkeit und Erbrechen	(n=22) 4,5 (11,71)
Dyspnoe	(n=22) 22,7 (31,52)
Schlaflosigkeit	(n=21) 27,0 (30,95)
Appetitverlust	(n=22) 6,1 (13,16)
Verstopfung	(n=22) 13,6 (19,68)
Diarrhö	(n=22) 1,5 (7,11)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Globaler Gesundheitsstatus	(n=22) 76,5 (14,23)
Physische Funktion	(n=22) 88,8 (14,01)
Emotionale Funktion	(n=22) 82,6 (20,56)
Rollenfunktion	(n=22) 84,1 (26,96)
Kognitive Funktion	(n=22) 89,4 (16,70)
Soziale Funktion	(n=22) 90,9 (13,34)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.</p> <p>a: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden.</p> <p>b: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt.</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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spbc_ge_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spbc_ge_tc11_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 3: Dosismodifikationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Status	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Jegliche Dosisreduktion (n, %)	7 (29,2)
Unerwünschtes Ereignis	7 (29,2)
Andere Gründe	1 (4,2)
Jegliche zurückgehaltene Dosis (n, %)	13 (54,2)
Unerwünschtes Ereignis	10 (41,7)
Andere Gründe	7 (29,2)
Jegliche Dosiserhöhung (n, %)	2 (8,3)
Erneute Dosiserhöhung	2 (8,3)
Dosis, auf die die ursprüngliche Dosis reduziert wurde (n, %)	
120 mg/Dosis	3 (12,5)
80 mg/Dosis	2 (8,3)
60 mg/Dosis	2 (8,3)
mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spex_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spex_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 4: Startdosis nach Körpergewicht - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)
≥ 50 kg	22 (91,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	23 (95,8%)
Gesamt	23 (95,8%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	24 (100,0%)

BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_doswgt_tc.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_doswgt_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 04:53

Tabelle 5: Startdosis nach Körpergewicht - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)
≥ 50 kg	22 (91,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	23 (95,8%)
Gesamt	23 (95,8%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	24 (100,0%)

BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_doswgt_tc.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_doswgt_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 04:53

Tabelle 6: Begleitmedikation - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Patienten mit Begleitmedikation (n, %)	24 (100,0)
THYROID HORMONES	24 (100,0)
LEVOTHYROXINE	15 (62,5)
LEVOTHYROXINE SODIUM	8 (33,3)
LIOTHYRONINE SODIUM	2 (8,3)
NOVOTHYRAL	1 (4,2)
THYROID	1 (4,2)
VITAMIN D AND ANALOGUES	14 (58,3)
COLECALCIFEROL	8 (33,3)
CALCITRIOL	5 (20,8)
VITAMIN D NOS	4 (16,7)
ALFACALCIDOL	1 (4,2)
ERGOCALCIFEROL	1 (4,2)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	13 (54,2)
AMLODIPINE	7 (29,2)
AMLODIPINE BESILATE	5 (20,8)
NIFEDIPINE	2 (8,3)
ANILIDES	11 (45,8)
PARACETAMOL	10 (41,7)
AXOTAL	1 (4,2)
OTHER VIRAL VACCINES	9 (37,5)
OTHER VIRAL VACCINES	9 (37,5)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	9 (37,5)
IBUPROFEN	8 (33,3)
KETOPROFEN	1 (4,2)
NAPROXEN SODIUM	1 (4,2)
GLUCOCORTICOIDS	8 (33,3)
METHYLPREDNISOLONE	4 (16,7)
PREDNISOLONE	3 (12,5)
BETAMETHASONE	1 (4,2)
DEXAMETHASONE	1 (4,2)
PREDNISON	1 (4,2)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (4,2)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	8 (33,3)
OXYCODONE	5 (20,8)
MORPHINE	1 (4,2)
MORPHINE SULFATE	1 (4,2)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
PANADEINE CO	1 (4,2)
VICODIN	1 (4,2)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	7 (29,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
ALPRAZOLAM	2 (8,3)
LORAZEPAM	2 (8,3)
CLONAZEPAM	1 (4,2)
CLORAZEPATE DIPOTASSIUM	1 (4,2)
DIAZEPAM	1 (4,2)
CALCIUM	7 (29,2)
CALCIUM CARBONATE	3 (12,5)
CALCIUM	2 (8,3)
CALCIUM ACETATE	2 (8,3)
CALCIUM LACTATE	1 (4,2)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	6 (25,0)
LEKOVIT CA	3 (12,5)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	2 (8,3)
CALCIUM W/COLECALCIFEROL/VITAMIN K NOS	1 (4,2)
FLUOROQUINOLONES	6 (25,0)
CIPROFLOXACIN	2 (8,3)
LEVOFLOXACIN	2 (8,3)
BESIFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
GARENOXACIN MESILATE	1 (4,2)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	6 (25,0)
FAMOTIDINE	6 (25,0)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (25,0)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (25,0)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	6 (25,0)
MACROGOL 3350	3 (12,5)
LACTULOSE	2 (8,3)
EDUCTYL	1 (4,2)
MACROGOL	1 (4,2)
MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (4,2)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	6 (25,0)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	3 (12,5)
BIOTENE	1 (4,2)
CAPHOSOL	1 (4,2)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	1 (4,2)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	6 (25,0)
GABAPENTIN	4 (16,7)
CANNABIDIOL	1 (4,2)
PREGABALIN	1 (4,2)
ACE INHIBITORS, PLAIN	5 (20,8)
LISINOPRIL	4 (16,7)
BENAZEPRIL	1 (4,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
AMIDES	5 (20,8)
LIDOCAINE	5 (20,8)
BUPIVACAINE	1 (4,2)
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	1 (4,2)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	5 (20,8)
LOSARTAN	3 (12,5)
VALSARTAN	2 (8,3)
IRBESARTAN	1 (4,2)
TELMISARTAN	1 (4,2)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	5 (20,8)
RIVAROXA BAN	4 (16,7)
APIXABAN	1 (4,2)
PIPERAZINE DERIVATIVES	5 (20,8)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	2 (8,3)
LEVOCETIRIZINE	1 (4,2)
MECLOZINE	1 (4,2)
MECLOZINE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	4 (16,7)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	2 (8,3)
SILODOSIN	1 (4,2)
TAMSULOSIN	1 (4,2)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	4 (16,7)
METOPROLOL	3 (12,5)
ATENOLOL	1 (4,2)
METOPROLOL SUCCINATE	1 (4,2)
CORTICOSTEROIDS	4 (16,7)
FLUTICASONE PROPIONATE	2 (8,3)
DUONASE	1 (4,2)
MOMETASONE FUROATE	1 (4,2)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	4 (16,7)
TRIAMCINOLONE	2 (8,3)
DESONIDE	1 (4,2)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (4,2)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	4 (16,7)
SODIUM CHLORIDE	3 (12,5)
CALCIUM GLUCONATE	1 (4,2)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (4,2)
INFLUENZA VACCINES	4 (16,7)
INFLUENZA VACCINE	4 (16,7)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	4 (16,7)
DESLORATADINE	2 (8,3)
LORATADINE	2 (8,3)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (16,7)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
SPASFON	2 (8,3)
PHLOROGLUCINOL	1 (4,2)
SIMETICONE	1 (4,2)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	4 (16,7)
CITALOPRAM HYDROBROMIDE	2 (8,3)
ESCITALOPRAM OXALATE	1 (4,2)
FLUOXETINE	1 (4,2)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	4 (16,7)
ONDANSETRON	4 (16,7)
AMINOALKYL ETHERS	3 (12,5)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	3 (12,5)
ANTIPROPULSIVES	3 (12,5)
LOPERAMIDE	2 (8,3)
LOMOTIL	1 (4,2)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	3 (12,5)
BACTRIM	3 (12,5)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	3 (12,5)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	3 (12,5)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	3 (12,5)
CEFALEXIN	3 (12,5)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	3 (12,5)
ATORVASTATIN	1 (4,2)
ROSUVASTATIN	1 (4,2)
ROSUVASTATIN CALCIUM	1 (4,2)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	3 (12,5)
ASCORBIC ACID W/CHROMIUM/COPPER/CYANOCOBALAMI	1 (4,2)
MINERALS NOS W/VITAMINS NOS	1 (4,2)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	1 (4,2)
OTHER ANTIEMETICS	3 (12,5)
PROCHLORPERAZINE	2 (8,3)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	1 (4,2)
OTHER OPIOIDS	3 (12,5)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	2 (8,3)
TRAMADOL	1 (4,2)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	3 (12,5)
AMOXICILLIN	3 (12,5)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	3 (12,5)
ALLOPURINOL	2 (8,3)
FEBUXOSTAT	1 (4,2)
PROTON PUMP INHIBITORS	3 (12,5)
OMEPRAZOLE	2 (8,3)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (4,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
PANTOPRAZOLE	1 (4,2)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	1 (4,2)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	3 (12,5)
SALBUTAMOL	2 (8,3)
SALBUTAMOL SULFATE	1 (4,2)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	3 (12,5)
DOCUSATE	1 (4,2)
DOCUSATE SODIUM	1 (4,2)
PARAFFIN, LIQUID	1 (4,2)
SULFONAMIDES, PLAIN	3 (12,5)
CHLORTALIDONE	2 (8,3)
FUROSEMIDE	1 (4,2)
TETRACYCLINES	3 (12,5)
DOXYCYCLINE	3 (12,5)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	3 (12,5)
CEFDINIR	1 (4,2)
CEFDITOREN PIVOXIL	1 (4,2)
CEFTRIAZONE	1 (4,2)
CEFTRIAZONE SODIUM	1 (4,2)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	2 (8,3)
DICLOFENAC	1 (4,2)
KETOROLAC	1 (4,2)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	2 (8,3)
BREO ELLIPTA	1 (4,2)
SERETIDE	1 (4,2)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	2 (8,3)
HYZAAR	1 (4,2)
KARVEA HCT	1 (4,2)
BIGUANIDES	2 (8,3)
METFORMIN	2 (8,3)
BILE ACID PREPARATIONS	2 (8,3)
URSODEOXYCHOLIC ACID	2 (8,3)
CONTACT LAXATIVES	2 (8,3)
SENNOSIDE A+B	2 (8,3)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	2 (8,3)
CORTICOSTEROID NOS	2 (8,3)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	2 (8,3)
CLOBETASOL	1 (4,2)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (4,2)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	2 (8,3)
HYDROCORTISONE	2 (8,3)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	2 (8,3)
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	2 (8,3)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	2 (8,3)
SILDENAFIL CITRATE	2 (8,3)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	2 (8,3)
METRONIDAZOLE	2 (8,3)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	2 (8,3)
VALACICLOVIR	1 (4,2)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	2 (8,3)
BUPROPION	1 (4,2)
MIRTAZAPINE	1 (4,2)
OTHER BLOOD PRODUCTS	2 (8,3)
PLATELETS	1 (4,2)
RED BLOOD CELLS	1 (4,2)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	1 (4,2)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	2 (8,3)
CYCLOBENZAPRINE	1 (4,2)
THIOLCHOLCHICOSIDE	1 (4,2)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	2 (8,3)
SUCRALFATE	2 (8,3)
OTHER MINERAL PRODUCTS	2 (8,3)
K-PHOS NEUTRAL	1 (4,2)
PHOS-NAK	1 (4,2)
OXICAMS	2 (8,3)
MELOXICAM	2 (8,3)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	2 (8,3)
ACETYLSALICYLIC ACID	2 (8,3)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	2 (8,3)
GELCLAIR	1 (4,2)
SODIUM BICARBONATE	1 (4,2)
SYMPATHOMIMETICS	2 (8,3)
ALLEGRA-D	1 (4,2)
PSEUDOEPHEDRINE	1 (4,2)
THIAZIDES, PLAIN	2 (8,3)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	2 (8,3)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	2 (8,3)
CYANOCOBALAMIN	2 (8,3)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	1 (4,2)
COMBIVENT	1 (4,2)
AMINOSALICYLIC ACID AND SIMILAR AGENTS	1 (4,2)
MESALAZINE	1 (4,2)
ANESTHETICS FOR TOPICAL USE	1 (4,2)
LIDOCAINE	1 (4,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	1 (4,2)
AZELASTINE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
ANTIBIOTICS	1 (4,2)
AZITHROMYCIN	1 (4,2)
POLYMYXIN B	1 (4,2)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	1 (4,2)
VSL#3	1 (4,2)
ANTIDOTES	1 (4,2)
GLYCYRON	1 (4,2)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (4,2)
CLOTRIMAZOLE	1 (4,2)
ANTIVIRALS	1 (4,2)
GANCICLOVIR	1 (4,2)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES	1 (4,2)
BUSPIRONE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
BETA BLOCKING AGENTS	1 (4,2)
AZARGA	1 (4,2)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	1 (4,2)
PROPRANOLOL	1 (4,2)
BISPHOSPHONATES	1 (4,2)
ZOLEDRONIC ACID	1 (4,2)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	1 (4,2)
ALBUMIN HUMAN	1 (4,2)
CALCIUM COMPOUNDS	1 (4,2)
CALCIUM CARBONATE	1 (4,2)
CARBAPENEMS	1 (4,2)
MEROPENEM	1 (4,2)
MEROPENEM TRIHYDRATE	1 (4,2)
CENTRALLY ACTING ANTI OBESITY PRODUCTS	1 (4,2)
LORCASERIN	1 (4,2)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	1 (4,2)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM AND MAGNESIUM COMPOUNDS	1 (4,2)
GAVISCON	1 (4,2)
MOXYDAR	1 (4,2)
COMBINATIONS FOR ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI	1 (4,2)
PYLERA	1 (4,2)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (4,2)
PIP/TAZO	1 (4,2)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (4,2)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 (4,2)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	1 (4,2)
MOMETASONE	1 (4,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
DOPA AND DOPA DERIVATIVES	1 (4,2)
SINEMET	1 (4,2)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	1 (4,2)
MIRABEGRON	1 (4,2)
SOLIFENACIN	1 (4,2)
DRUGS USED IN NICOTINE DEPENDENCE	1 (4,2)
NICOTINE	1 (4,2)
EXPECTORANTS	1 (4,2)
GUAIFENESIN	1 (4,2)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	1 (4,2)
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
HOMEOPATHIC PREPARATION	1 (4,2)
CHARCOAL, ACTIVATED	1 (4,2)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES	1 (4,2)
HYDRALAZINE	1 (4,2)
IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	1 (4,2)
RILMENIDINE PHOSPHATE	1 (4,2)
IODINE PRODUCTS	1 (4,2)
POVIDONE-IODINE	1 (4,2)
IRON PREPARATIONS	1 (4,2)
FERUMOXYTOL	1 (4,2)
LINCOSAMIDES	1 (4,2)
CLINDAMYCIN	1 (4,2)
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS	1 (4,2)
DYAZIDE	1 (4,2)
MAGNESIUM	1 (4,2)
MAGNESIUM	1 (4,2)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	1 (4,2)
MELATONIN	1 (4,2)
MONOCLONAL ANTIBODIES	1 (4,2)
MONOCLONAL ANTIBODIES	1 (4,2)
MUCOLYTICS	1 (4,2)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	1 (4,2)
ESTROGENS CONJUGATED	1 (4,2)
NEURAMINIDASE INHIBITORS	1 (4,2)
OSELTAMIVIR PHOSPHATE	1 (4,2)
NITROFURAN DERIVATIVES	1 (4,2)
NITROFURANTOIN	1 (4,2)
NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	1 (4,2)
TENOFOVIR ALAFENAMIDE	1 (4,2)
OPIOID ANESTHETICS	1 (4,2)
FENTANYL CITRATE	1 (4,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
ORGANIC NITRATES	1 (4,2)
GLYCERYL TRINITRATE	1 (4,2)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (4,2)
ARTISIAL	1 (4,2)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	1 (4,2)
TOBRAMYCIN SULFATE	1 (4,2)
OTHER ANTIBACTERIALS	1 (4,2)
LINEZOLID	1 (4,2)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	1 (4,2)
MUPIROCIN	1 (4,2)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (4,2)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (4,2)
OTHER ANTIPSORIATICS FOR TOPICAL USE	1 (4,2)
CRISABOROLE	1 (4,2)
XAMIOL	1 (4,2)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	1 (4,2)
REGADENOSON	1 (4,2)
UBIDECARENONE	1 (4,2)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	1 (4,2)
METRONIDAZOLE	1 (4,2)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS	1 (4,2)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS	1 (4,2)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	1 (4,2)
BENZONATATE	1 (4,2)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (4,2)
LINACLOTIDE	1 (4,2)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (4,2)
PARAFFIN SOFT	1 (4,2)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	1 (4,2)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
OTHER NASAL PREPARATIONS	1 (4,2)
HYALURONATE SODIUM	1 (4,2)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (4,2)
CICLOSPORIN	1 (4,2)
OTHER PARASYMPATHOMIMETICS	1 (4,2)
PILOCARPINE	1 (4,2)
PAPILLOMAVIRUS VACCINES	1 (4,2)
HUMAN PAPILOMA VACCINE	1 (4,2)
PHENYLPYPERIDINE DERIVATIVES	1 (4,2)
FENTANYL	1 (4,2)
POTASSIUM	1 (4,2)
POTASSIUM CHLORIDE	1 (4,2)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLISM	1 (4,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
COLCHIMAX	1 (4,2)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1 (4,2)
NORLESTRIN FE	1 (4,2)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, SEQUENTIAL PREPARATIONS	1 (4,2)
ANOVLAR	1 (4,2)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	1 (4,2)
BIMATOPROST	1 (4,2)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (4,2)
CEFUROXIME	1 (4,2)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	1 (4,2)
ELETRIPTAN	1 (4,2)
SYMPATHOMIMETICS, PLAIN	1 (4,2)
OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	1 (4,2)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP	1 (4,2)
DICYCLOVERINE	1 (4,2)
THROAT PREPARATIONS	1 (4,2)
THROAT PREPARATIONS	1 (4,2)
TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (4,2)
FLUCONAZOLE	1 (4,2)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (4,2)
SERENOA REPENS EXTRACT	1 (4,2)
VARICELLA ZOSTER VACCINES	1 (4,2)
VARICELLA ZOSTER VACCINE	1 (4,2)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	1 (4,2)
VITAMIN B COMPLEX	1 (4,2)
ZINC PRODUCTS	1 (4,2)
AYRTONS ANTISEPTIC	1 (4,2)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization). Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Patienten konnten mehrere Begleitmedikationen erhalten und können aus diesem Grund mehrfach gezählt werden. Die Patienten werden innerhalb jedes Preferred Terms einmal gezählt. Die gemeldeten Medikamentenbegriffe wurden anhand des WHO Drug Dictionary (Version September 2015) kodiert. Die Medikamente sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spcm2_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spcm2_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 7: Nachfolgende Antitumor-Therapien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Kategorie Unterkategorie	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Jede nachfolgende Antitumor-Therapie (n, %)	4 (16,7)
Art der nachfolgenden Antitumor-Therapie [1] (n, %)	
Chemotherapie	0 (0,0)
Zielgerichtete Therapie	3 (12,5)
Bestrahlung	0 (0,0)
Andere	1 (4,2)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. [1] Patienten können in mehr als einer Therapieart gezählt werden, werden aber höchstens einmal innerhalb einer Therapieart gezählt. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spanticancer_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spanticancer_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 8: Behandlungsdauer - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	24
Mittelwert (STD)	29,97 (16,81)
Median (min–max)	37,32 (3,71–54,54)
max: Maximum; min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sptte_ge_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_sptte_ge_tc11_saf.rf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Anhang 4-L1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 9: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	1 (4,2)
Lebend	23 (95,8)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [NE; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥ 24 Monate	94,4 [66,6; 99,2]
≥ 36 Monate	94,4 [66,6; 99,2]
≥ 48 Monate	94,4 [66,6; 99,2]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	38,74
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 13. Januar 2023. b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. c: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

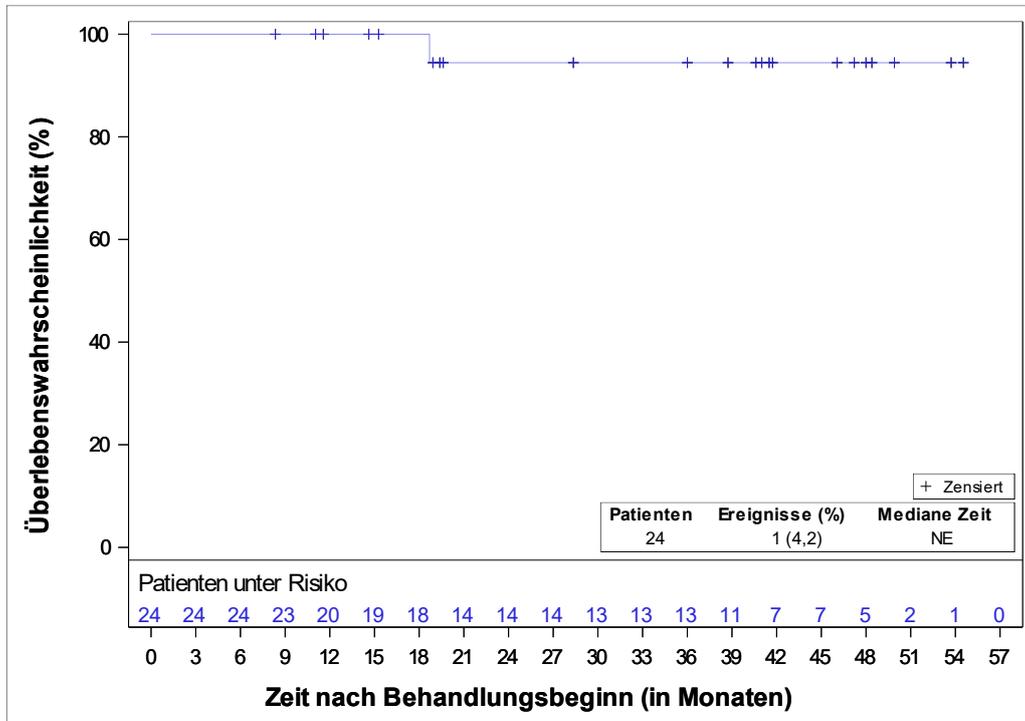
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_os_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_os_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_effkm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_oskm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Anhang 4-L1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 11: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	3 (12,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	21 (87,5)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	17 (70,8)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	3 (12,5)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (4,2)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	NE [44,16; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	95,2 [70,7; 99,3]
≥ 24 Monate	95,2 [70,7; 99,3]
≥ 36 Monate	87,3 [56,4; 96,8]
≥ 48 Monate	65,5 [17,5; 90,2]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	24,94
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status der Progression basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1). c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. e: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_pfs_tc11.sas

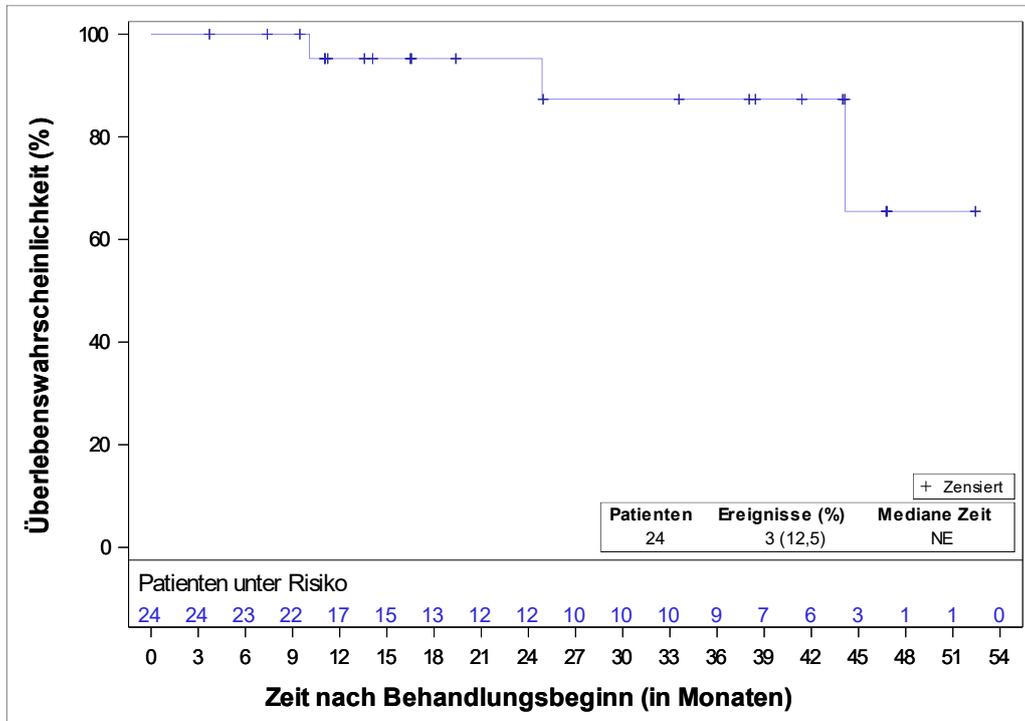
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_pfs_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_effkm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_pfskm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Anhang 4-L1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 13: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	5 (20,8)
Partielles Ansprechen (PR)	18 (75,0)
Stabile Erkrankung (SD)	1 (4,2)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	1 (4,2)
Progressive Erkrankung (PD)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	24 (100,0) [85,8; 100,0]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection; SD: stabile Erkrankung; SD*: stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen.</p> <p>a: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1).</p> <p>b: Die Krankheitskontrollrate [%] ist definiert als Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung 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). Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_bor_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_bor_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 14: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	23 (95,8) [78,9; 99,9]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrates (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (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). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_orr_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_orr_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 15: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	23
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (8,7)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	21 (91,3)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	17 (73,9)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	3 (13,0)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (4,3)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	NE [42,78; 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	100,0 [100,0; 100,0]
≥ 24 Monate	90,9 [50,8; 98,7]
≥ 30 Monate	90,9 [50,8; 98,7]
≥ 36 Monate	90,9 [50,8; 98,7]
≥ 42 Monate	90,9 [50,8; 98,7]
≥ 48 Monate	NE [NE; NE]
≥ 54 Monate	NE [NE; NE]
<p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1).</p> <p>c: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023.</p> <p>d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (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. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogress oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_dor_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_dor_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:02

Tabelle 17: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	23
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,41; 9,03)
Q1-Q3	1,77-3,61
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	15 (65,2)
≥ 2 und < 4 Monate	4 (17,4)
≥ 4 und < 6 Monate	2 (8,7)
≥ 6 und < 9 Monate	1 (4,3)
≥ 9 Monate	1 (4,3)
max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1). c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt). Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_ttr_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_ttr_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Anhang 4-L1.5: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

Tabelle 18: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	210/296 (70,9)
Compliance-Rate^b pro geplante Visite	
Baseline	22/24 (91,7)
Zyklus 3, Tag 1	21/24 (87,5)
Zyklus 5, Tag 1	14/24 (58,3)
Zyklus 7, Tag 1	20/24 (83,3)
Zyklus 9, Tag 1	19/24 (79,2)
Zyklus 11, Tag 1	16/24 (66,7)
Zyklus 13, Tag 1	11/24 (45,8)
Zyklus 16, Tag 1	11/24 (45,8)
Zyklus 19, Tag 1	11/24 (45,8)
Zyklus 22, Tag 1	8/24 (33,3)
Zyklus 25, Tag 1	6/24 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	4/24 (16,7)
Zyklus 31, Tag 1	7/24 (29,2)
Zyklus 34, Tag 1	4/24 (16,7)
Zyklus 37, Tag 1	6/24 (25,0)
Zyklus 40, Tag 1	2/24 (8,3)
Zyklus 43, Tag 1	0/24 (0,0)
Zyklus 46, Tag 1	1/24 (4,2)
Zyklus 49, Tag 1	1/24 (4,2)
Zyklus 52, Tag 1	0/24 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	7/24 (29,2)
Post Year 2 Visite 2	6/24 (25,0)
Post Year 2 Visite 3	5/24 (20,8)
Post Year 2 Visite 4	3/24 (12,5)
Post Year 2 Visite 5	0/24 (0,0)
Post Year 2 Visite 6	1/24 (4,2)
Visite zum Ende der Behandlung	4/24 (16,7)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_qlqcomp_tc11.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcomp2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/observed/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 19: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	210/296 (70,9)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite	
Baseline	22/22 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	21/22 (95,5)
Zyklus 5, Tag 1	14/21 (66,7)
Zyklus 7, Tag 1	20/21 (95,2)
Zyklus 9, Tag 1	19/21 (90,5)
Zyklus 11, Tag 1	16/20 (80,0)
Zyklus 13, Tag 1	11/17 (64,7)
Zyklus 16, Tag 1	11/16 (68,8)
Zyklus 19, Tag 1	11/14 (78,6)
Zyklus 22, Tag 1	8/12 (66,7)
Zyklus 25, Tag 1	6/11 (54,5)
Zyklus 28, Tag 1	4/11 (36,4)
Zyklus 31, Tag 1	7/11 (63,6)
Zyklus 34, Tag 1	4/11 (36,4)
Zyklus 37, Tag 1	6/9 (66,7)
Zyklus 40, Tag 1	2/9 (22,2)
Zyklus 43, Tag 1	0/6 (0,0)
Zyklus 46, Tag 1	1/3 (33,3)
Zyklus 49, Tag 1	1/2 (50,0)
Zyklus 52, Tag 1	0/2 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	7/9 (77,8)
Post Year 2 Visite 2	6/8 (75,0)
Post Year 2 Visite 3	5/7 (71,4)
Post Year 2 Visite 4	3/4 (75,0)
Post Year 2 Visite 5	0/1 (0,0)
Post Year 2 Visite 6	1/1 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4/5 (80,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_qlqcomp_tc11.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqrr2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/observed/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 20: Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib	
	Teilpopulation A (N = 24)	Teilpopulation A (N' = 22)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Ohne Berücksichtigung der Daten der Post Year 2 Visiten		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	17,58 (0,00; 44,16)	18,96 (3,71; 44,16)
Q1-Q3	9,49-31,64	11,04-33,12
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	3 (12,5)	1 (4,5)
≥ 6 und < 12 Monate	6 (25,0)	6 (27,3)
≥ 12 und < 18 Monate	3 (12,5)	3 (13,6)
≥ 18 und < 24 Monate	2 (8,3)	2 (9,1)
≥ 24 und < 30 Monate	2 (8,3)	2 (9,1)
≥ 30 und < 36 Monate	5 (20,8)	5 (22,7)
≥ 36 und < 42 Monate	2 (8,3)	2 (9,1)
≥ 42 und < 48 Monate	1 (4,2)	1 (4,5)
Unter der Berücksichtigung der Daten inklusive der Post Year 2 Visiten		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	17,58 (0,00; 49,68)	18,96 (3,71; 49,68)
Q1-Q3	9,49-40,08	11,04-41,40
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	3 (12,5)	1 (4,5)
≥ 6 und < 12 Monate	6 (25,0)	6 (27,3)
≥ 12 und < 18 Monate	3 (12,5)	3 (13,6)
≥ 18 und < 24 Monate	2 (8,3)	2 (9,1)
≥ 30 und < 36 Monate	1 (4,2)	1 (4,5)
≥ 36 und < 42 Monate	5 (20,8)	5 (22,7)
≥ 42 und < 48 Monate	3 (12,5)	3 (13,6)
≥ 48 Monate	1 (4,2)	1 (4,5)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Beobachtungsdauer ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und der letzten EORTC-Beobachtung der jeweiligen Patienten. Für Patienten, die nur eine Baseline-Beobachtung haben, wird die Dauer auf einen Tag gesetzt. Für Patienten ohne Baseline-Beobachtung wird die Dauer auf 0 Tage gesetzt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_followup_qlq_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_fu_qlq_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/observed/restricted,

*/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21*

**Anhang 4-L1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 21: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,80; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (31,8)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (68,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,35; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

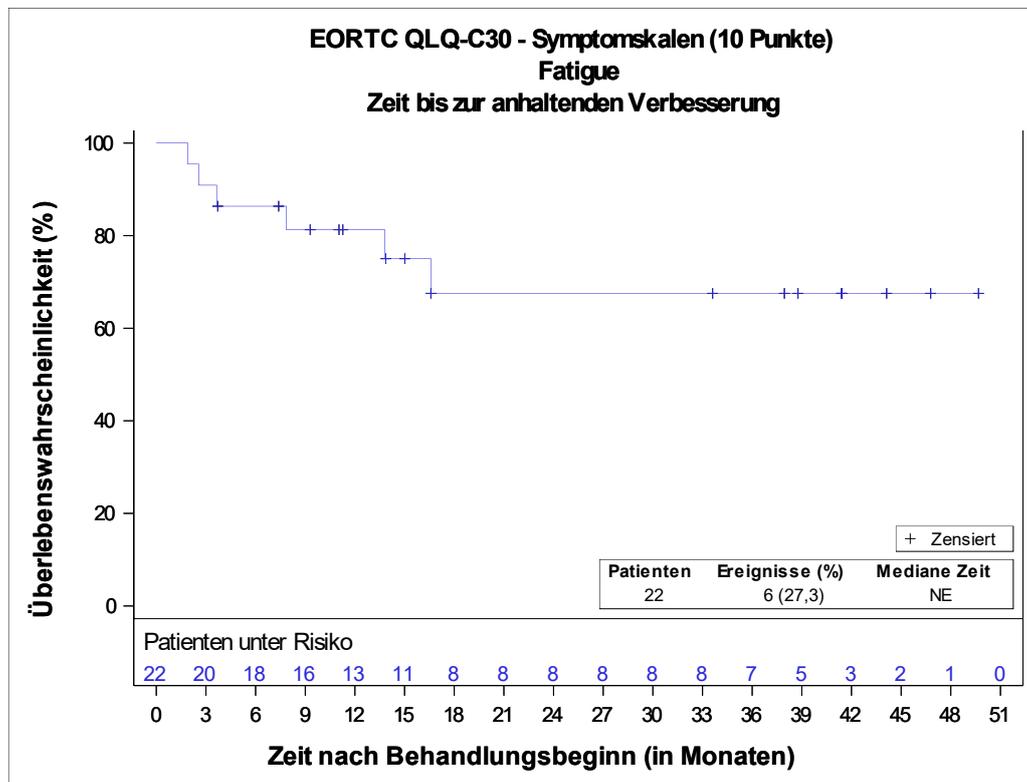
Program Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdfa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 22: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

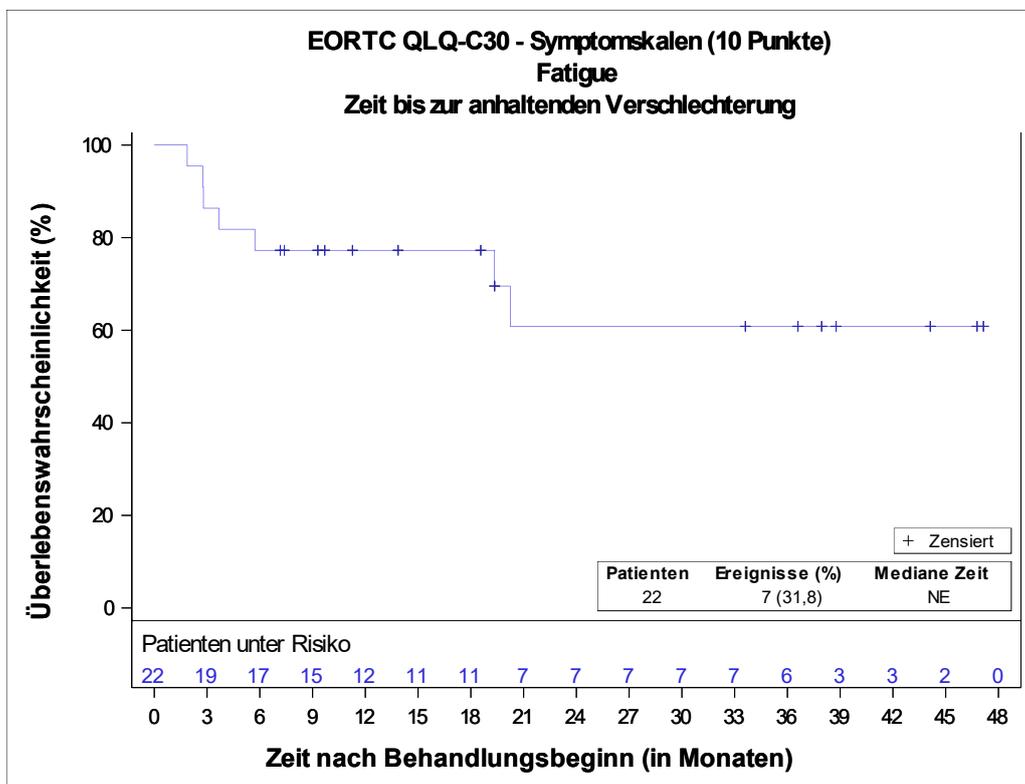
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdafa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 23: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc1l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbfa_10p_tc1l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 24: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (81,8)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (18,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,04 [1,87; 13,86]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

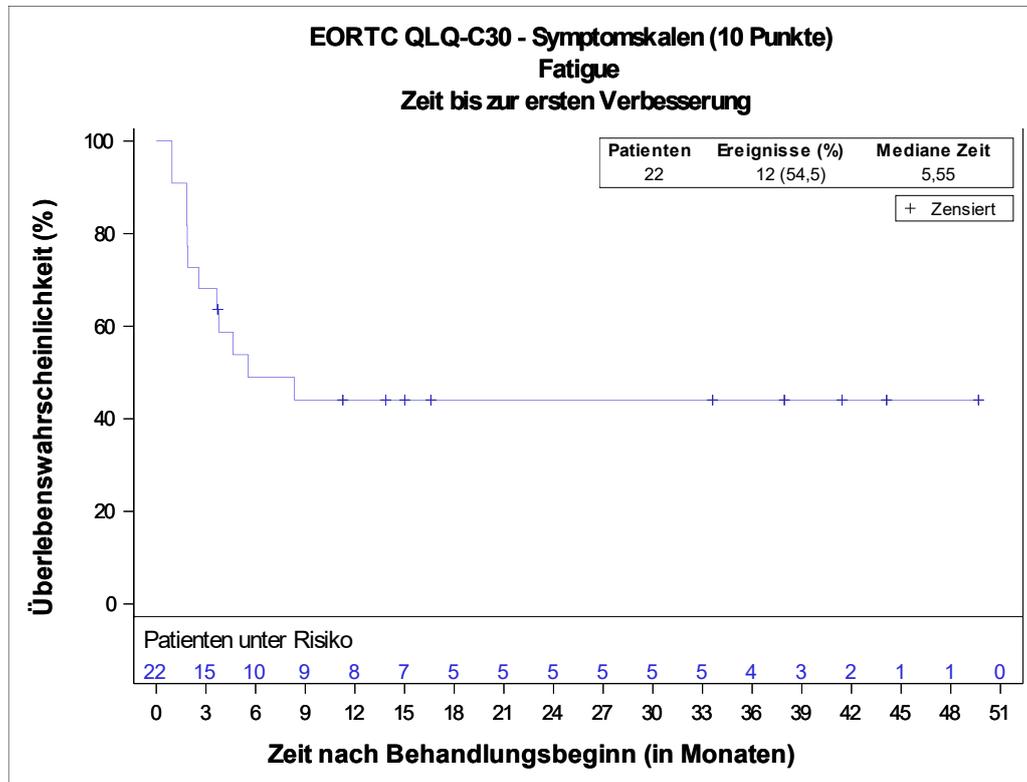
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstffja_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 25: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

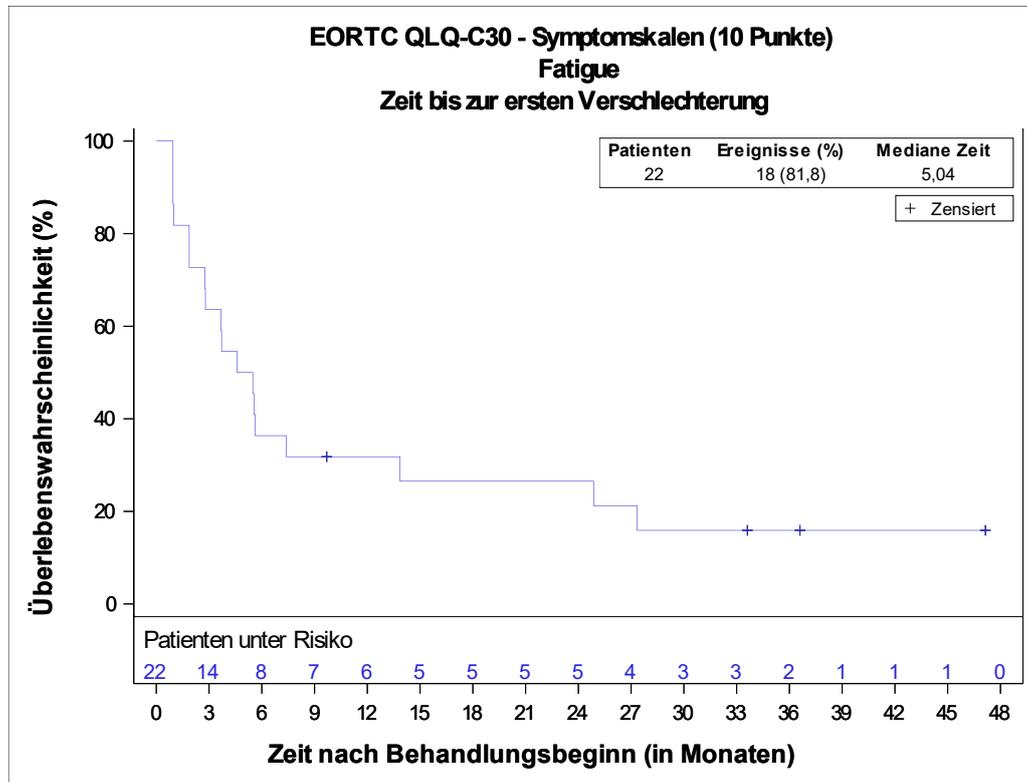
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfafa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 26: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfba_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 27: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	6 (28,6)	12 (57,1)	3 (14,3)
Zyklus 5 Tag 1	4 (28,6)	3 (21,4)	7 (50,0)
Zyklus 7 Tag 1	4 (20,0)	8 (40,0)	8 (40,0)
Zyklus 9 Tag 1	7 (36,8)	5 (26,3)	7 (36,8)
Zyklus 11 Tag 1	2 (12,5)	8 (50,0)	6 (37,5)
Zyklus 13 Tag 1	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	2 (18,2)	3 (27,3)	6 (54,5)
Zyklus 19 Tag 1	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,2)
Zyklus 22 Tag 1	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)
Zyklus 25 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (75,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	1 (14,3)	5 (71,4)
Zyklus 34 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

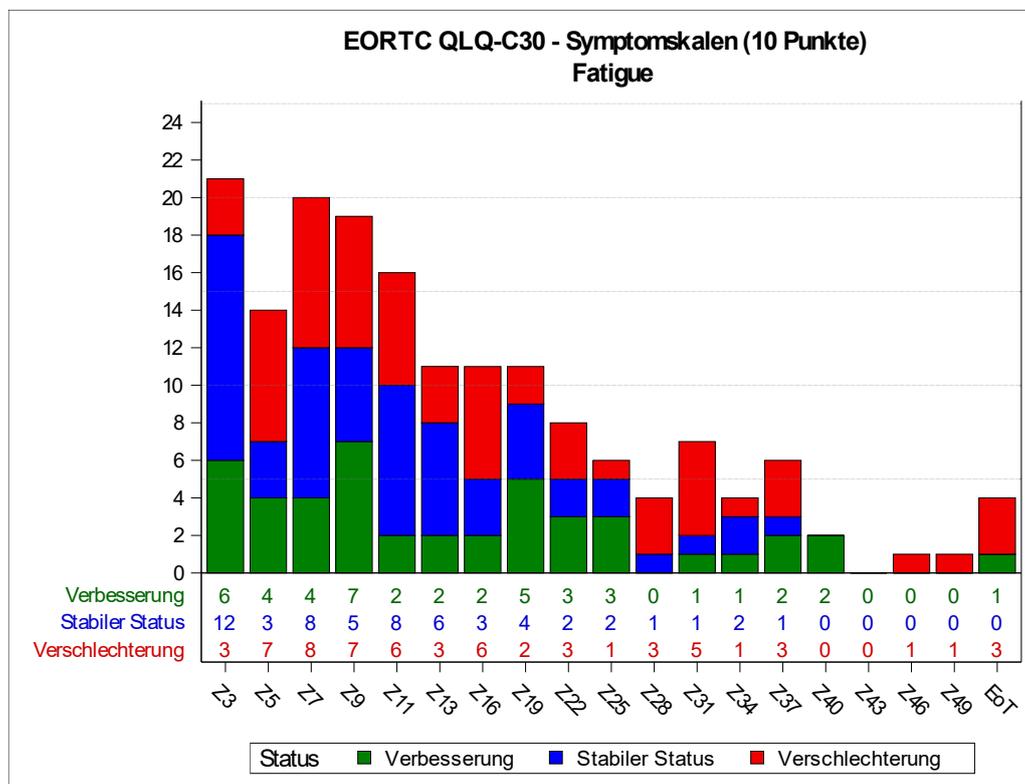
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsf_a_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 28: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsfabc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 29: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	25,8 (25,52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-4,10
[95%-KI] ^c	[-11,19, 2,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	0,50
[95%-KI] ^c	[-8,13, 9,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	5,10
[95%-KI] ^c	[-2,16, 12,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-0,98
[95%-KI] ^c	[-8,41, 6,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	3,93
[95%-KI] ^c	[-4,16, 12,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	2,49
[95%-KI] ^c	[-7,26, 12,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	7,54
[95%-KI] ^c	[-2,21, 17,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-9,63
[95%-KI] ^c	[-19,38, 0,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,06

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-17,49, 5,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,33
[95%-KI] ^c	[-24,53, 1,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	10,99
[95%-KI] ^c	[-5,27, 27,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	3,80
[95%-KI] ^c	[-8,48, 16,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,60
[95%-KI] ^c	[-20,81, 11,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,49
[95%-KI] ^c	[-15,67, 10,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-28,20
[95%-KI] ^c	[-51,10, -5,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	7,59
[95%-KI] ^c	[-24,71, 39,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	18,71
[95%-KI] ^c	[-13,60, 51,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	9,46
[95%-KI] ^c	[-6,99, 25,91]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

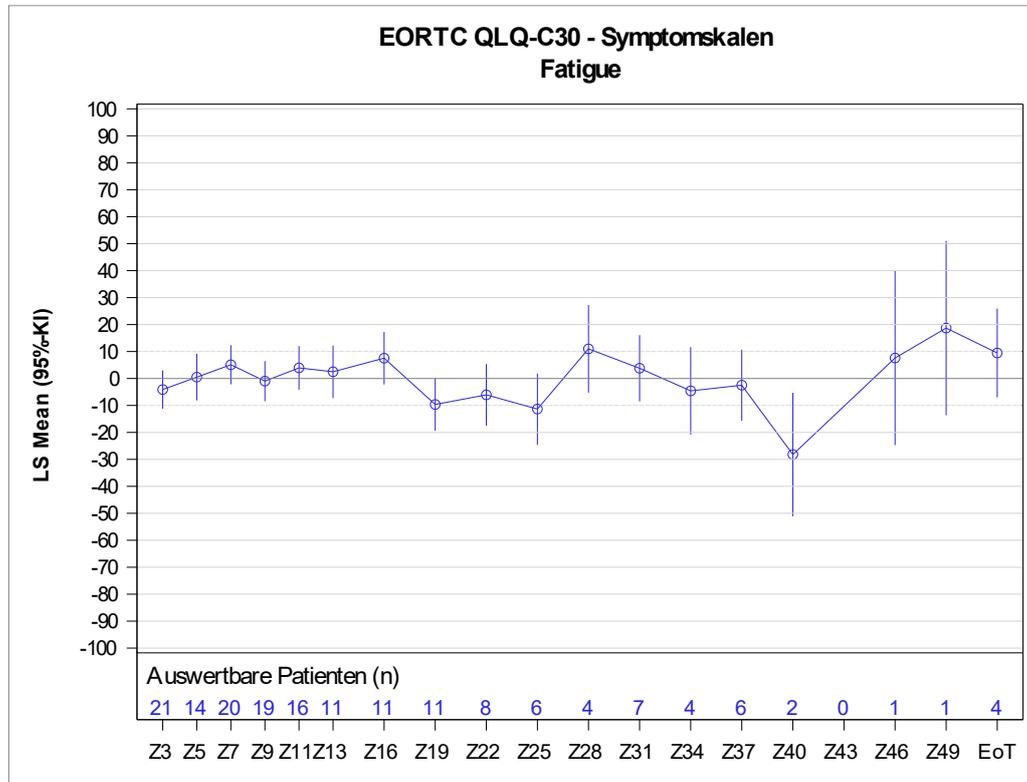
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsfarm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsfalp_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 31: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	25,8 (25,52)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	19,6 (19,85)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-6,3 (23,72)
Median (min; max)	0,0 (-77,8; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (28,6)
Stabiler Status	12 (57,1)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	21,4 (18,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	0,0 (17,43)
Median (min; max)	5,6 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	3 (21,4)
Verschlechterung	7 (50,0)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	28,9 (29,81)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	5,6-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	2,8 (13,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (20,0)
Stabiler Status	8 (40,0)
Verschlechterung	8 (40,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	22,2 (20,95)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-2,9 (18,08)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	5 (26,3)
Verschlechterung	7 (36,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	21,5 (19,65)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	5,6 (15,18)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (12,5)
Stabiler Status	8 (50,0)
Verschlechterung	6 (37,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	20,2 (22,67)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	4,0 (17,41)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	25,3 (23,88)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (18,47)
Median (min; max)	11,1 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	0,0-22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	3 (27,3)
Verschlechterung	6 (54,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	8,1 (13,23)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-11,1
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-8,1 (17,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (45,5)
Stabiler Status	4 (36,4)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	11,1 (13,28)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	-4,2 (16,73)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-16,7-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	2 (25,0)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (9,30)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-9,3 (16,36)
Median (min; max)	-5,6 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	22,2 (15,71)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (14,34)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	5,6-27,8
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	3 (75,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	17,5 (15,53)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	7,9 (15,33)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	11,1 (-22,2; 22,2)
Q1-Q3	0,0-22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	1 (14,3)
Verschlechterung	5 (71,4)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (10,64)
Median (min; max)	5,6 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (9,07)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 11,1)
Q1-Q3	-5,6-5,6
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (19,56)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-1,9 (26,68)
Median (min; max)	5,6 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	1 (16,7)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-33,3 (15,71)
Median (min; max)	-33,3 (-44,4; -22,2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-44,4--22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	22,2 (NE)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	11,1 (NE)
Median (min; max)	11,1 (11,1; 11,1)
Q1-Q3	11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	22,2 (NE)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-3,2 (21,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 22,2)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	3 (42,9)
Verschlechterung	2 (28,6)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (19,56)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	1,9 (25,74)
Median (min; max)	5,6 (-44,4; 33,3)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	3 (50,0)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (9,94)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (21,66)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 11,1)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	29,6 (27,96)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	22,2 (22,22)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 44,4)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-44,4
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-11,1 (NE)
Median (min; max)	-11,1 (-11,1; -11,1)
Q1-Q3	-11,1--11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	44,4 (15,71)
Median (min; max)	38,9 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (22,22)
Median (min; max)	11,1 (-33,3; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	3 (75,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

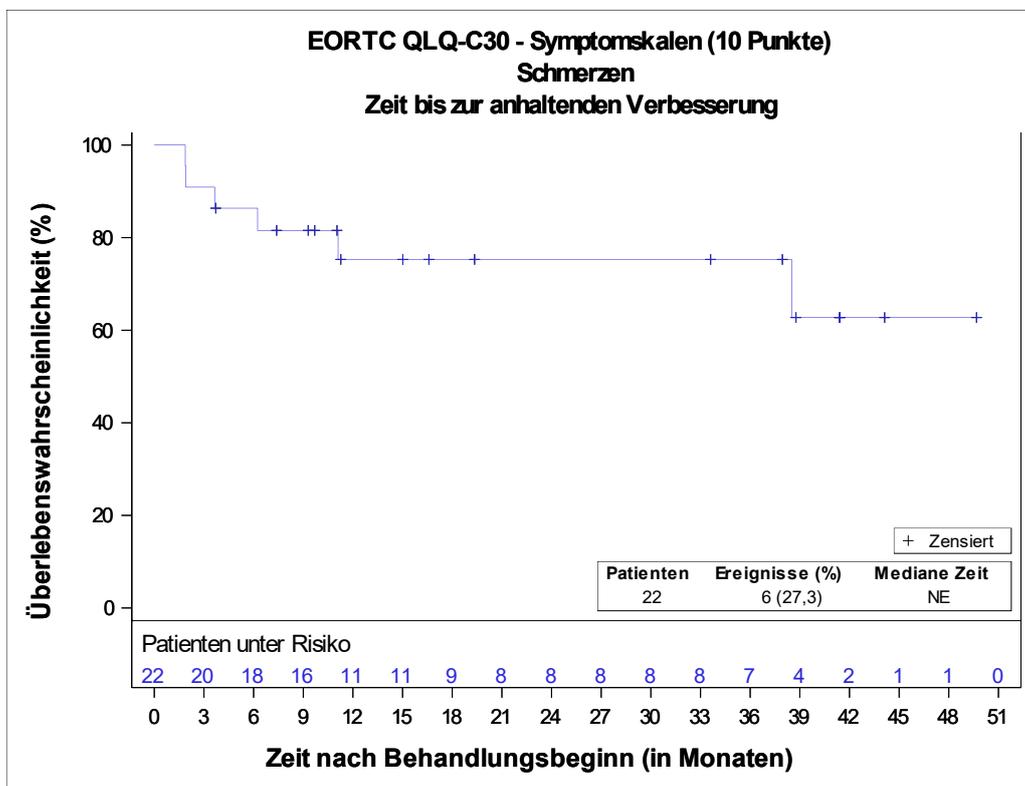
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsfasm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 32: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,10; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [28,98; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdpa_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 33: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

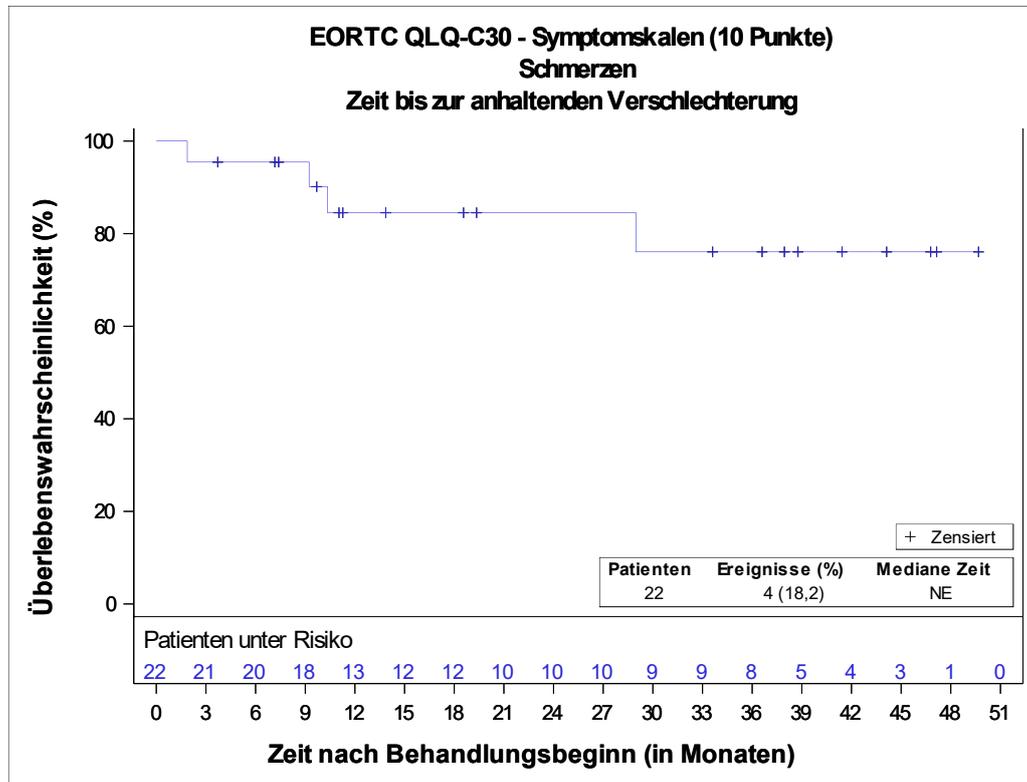
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdapa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 34: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbpa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 35: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,23 [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,07 [1,87; 41,43]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

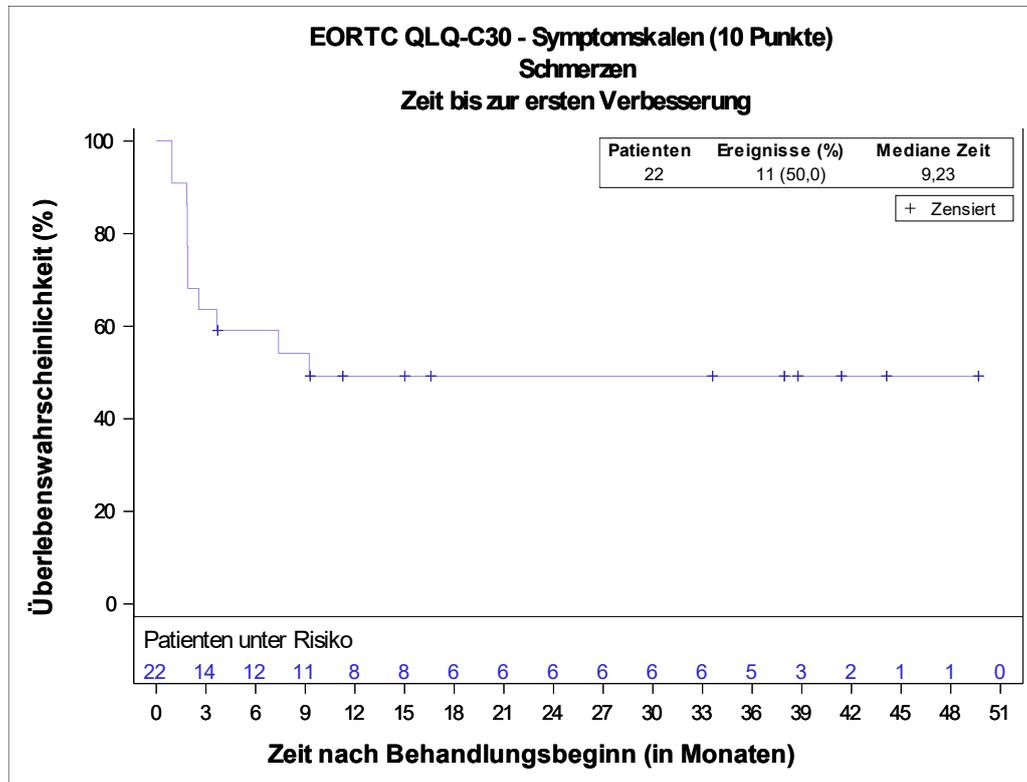
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfpa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 36: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

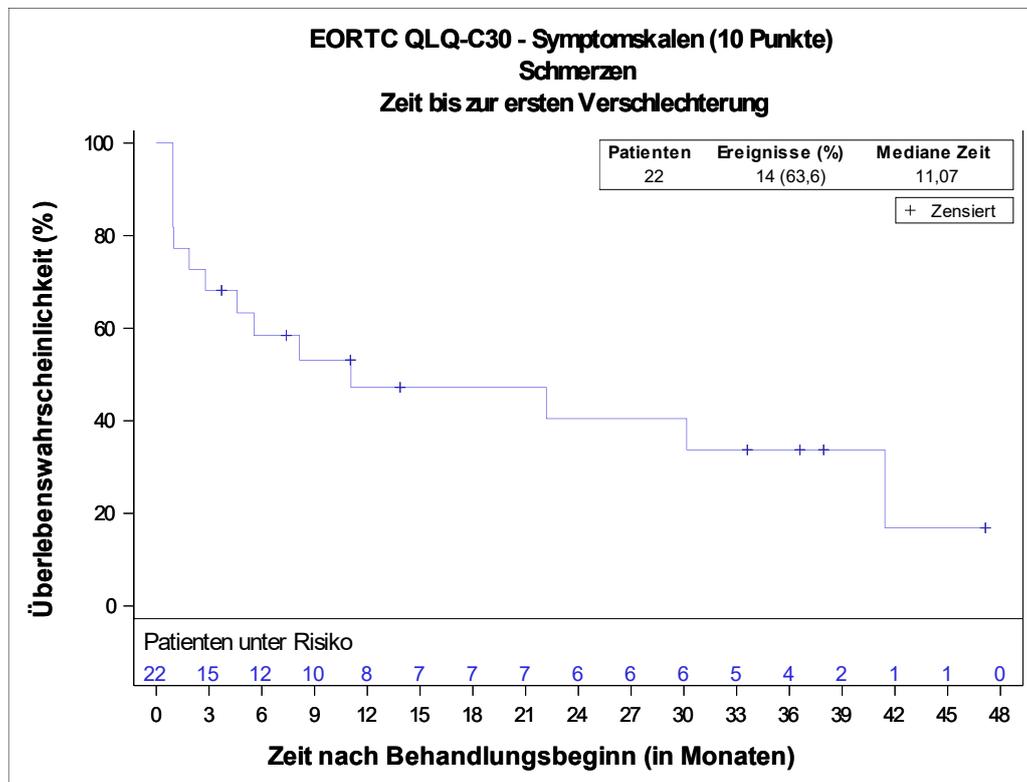
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfapa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 37: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbpa_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 38: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	8 (38,1)	12 (57,1)	1 (4,8)
Zyklus 5 Tag 1	4 (28,6)	6 (42,9)	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	6 (30,0)	10 (50,0)	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (31,6)	11 (57,9)	2 (10,5)
Zyklus 11 Tag 1	5 (31,3)	8 (50,0)	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)
Zyklus 16 Tag 1	2 (18,2)	4 (36,4)	5 (45,5)
Zyklus 19 Tag 1	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

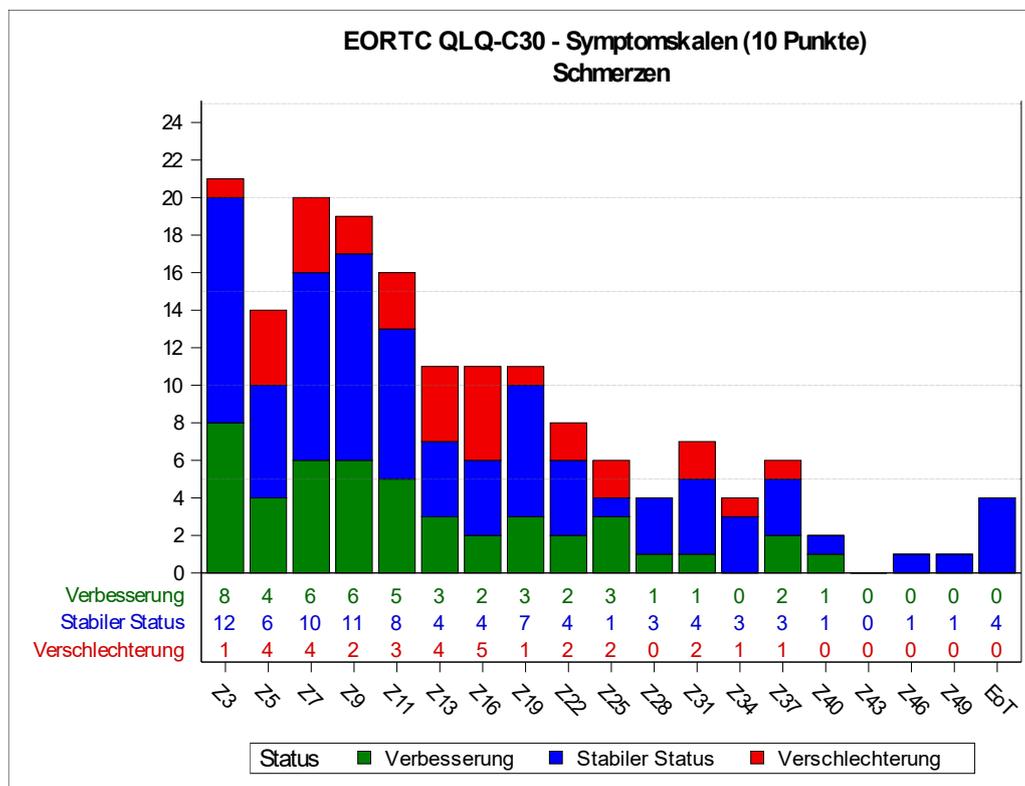
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqspa_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 39: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqspabc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 40: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	23,5 (28,48)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-10,00
[95%-KI] ^c	[-18,05, -1,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	0,50
[95%-KI] ^c	[-9,30, 10,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-0,08
[95%-KI] ^c	[-8,32, 8,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-4,47
[95%-KI] ^c	[-12,92, 3,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-2,20
[95%-KI] ^c	[-11,38, 6,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	1,40
[95%-KI] ^c	[-9,65, 12,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	4,43
[95%-KI] ^c	[-6,65, 15,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-7,70
[95%-KI] ^c	[-18,77, 3,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-1,16

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-14,14, 11,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,66
[95%-KI] ^c	[-20,62, 9,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,56
[95%-KI] ^c	[-28,95, 7,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-3,71
[95%-KI] ^c	[-17,65, 10,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,18
[95%-KI] ^c	[-10,27, 26,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,21
[95%-KI] ^c	[-26,17, 3,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-25,05
[95%-KI] ^c	[-51,05, 0,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-8,48
[95%-KI] ^c	[-45,19, 28,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-8,48
[95%-KI] ^c	[-45,19, 28,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	10,38
[95%-KI] ^c	[-8,14, 28,89]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

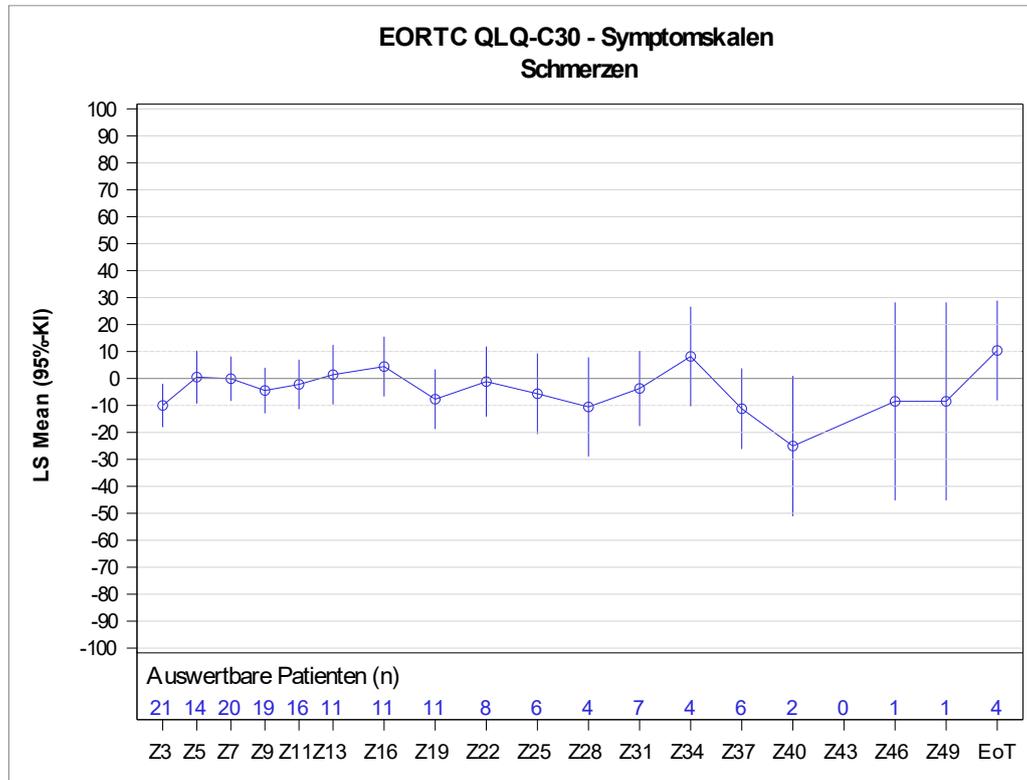
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsparm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 41: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqspalp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 42: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	23,5 (28,48)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	10,3 (17,06)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-13,5 (25,61)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	12 (57,1)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	17,9 (20,11)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	0,0 (25,32)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	6 (42,9)
Verschlechterung	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	20,0 (31,81)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	-3,3 (18,42)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (30,0)
Stabiler Status	10 (50,0)
Verschlechterung	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	15,8 (26,92)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-7,9 (17,89)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	12,5 (19,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	0,0 (24,34)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (31,3)
Stabiler Status	8 (50,0)
Verschlechterung	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	16,7 (16,67)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	3,0 (22,13)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (27,3)
Stabiler Status	4 (36,4)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	18,2 (22,92)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	7,6 (22,81)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	4 (36,4)
Verschlechterung	5 (45,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	6,1 (11,24)
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)	11
Mittelwert (STD)	-4,5 (18,40)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (27,3)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	12,5 (17,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	2,1 (16,52)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (13,61)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (20,18)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	1 (16,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	7,1 (13,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	2,4 (11,50)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (29,19)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-33,3 (47,14)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-9,5 (21,21)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (42,9)
Stabiler Status	3 (42,9)
Verschlechterung	1 (14,3)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	8,3 (13,94)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-13,9 (28,71)
Median (min; max)	-8,3 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-16,7 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Post Year 2 Visite 4	
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, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-16,7 (NE)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	37,5 (34,36)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	16,7-58,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqspasm2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

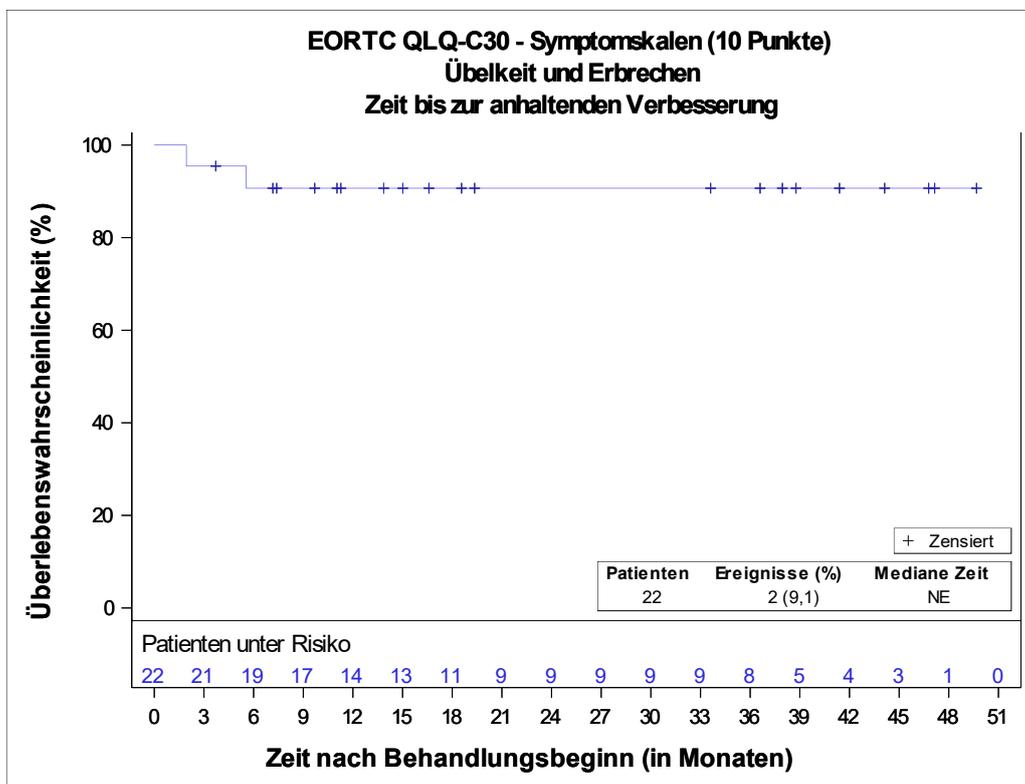
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 43: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [38,64; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdnv_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 44: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

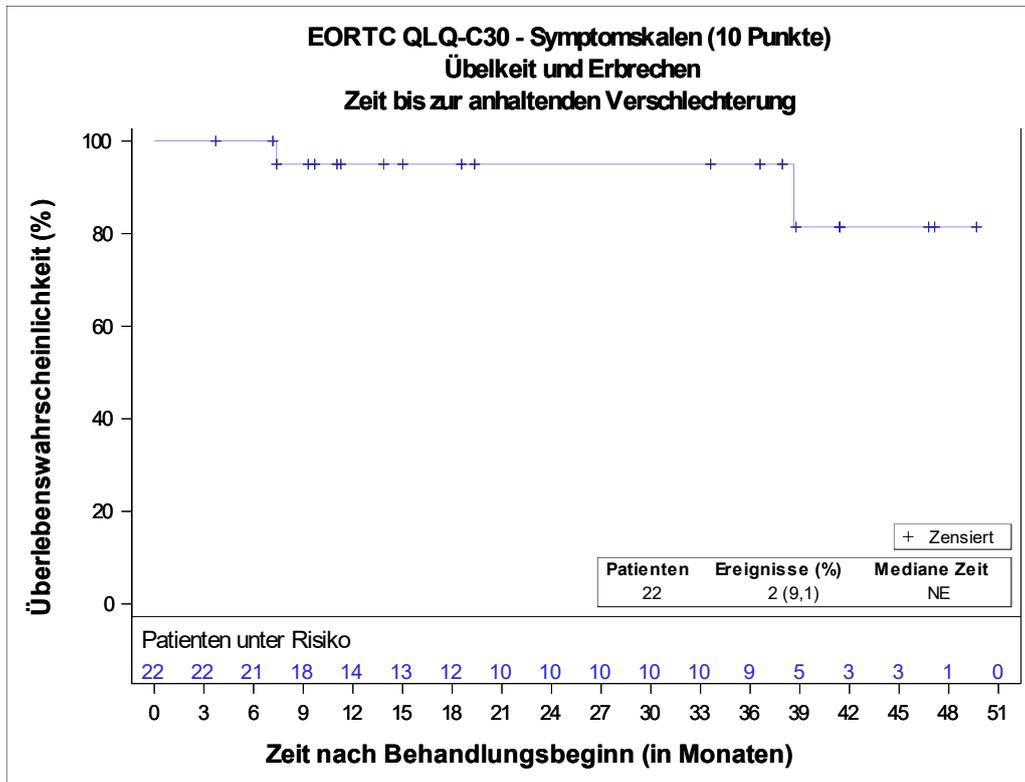
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdanv_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 45: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbmv_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 46: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomcores 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	6,49 [2,76; 13,86]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

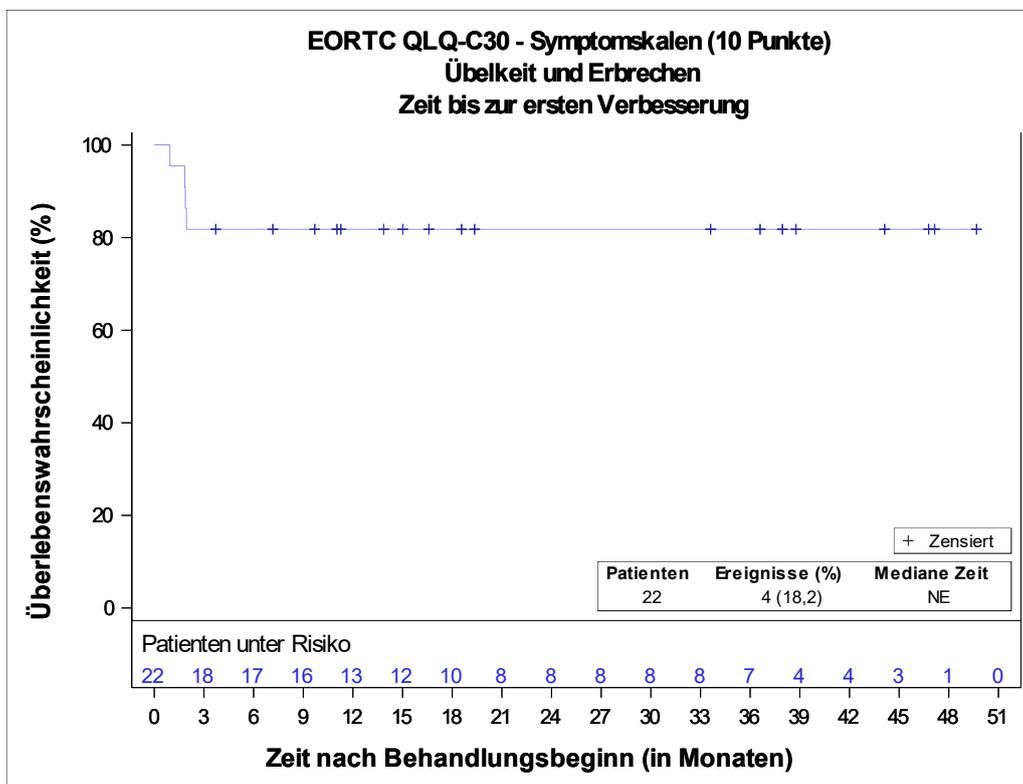
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfiv_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 47: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

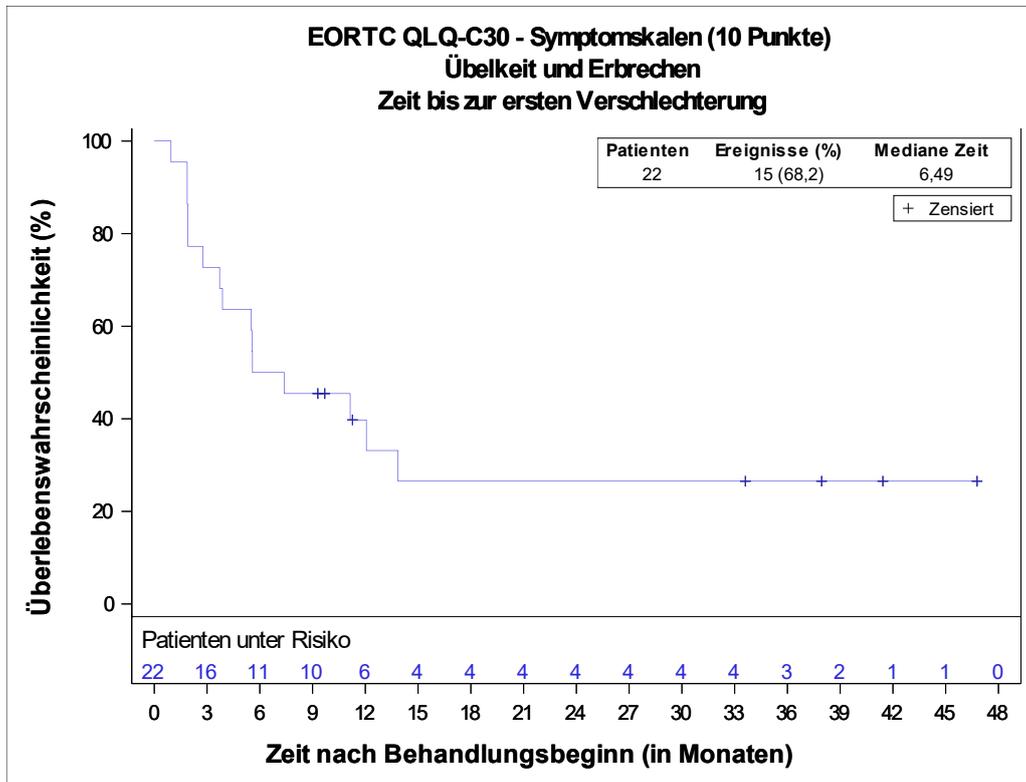
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfenv_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 48: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbnv_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 49: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	3 (14,3)	14 (66,7)	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	1 (7,1)	11 (78,6)	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	2 (10,0)	13 (65,0)	5 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	4 (21,1)	13 (68,4)	2 (10,5)
Zyklus 11 Tag 1	3 (18,8)	11 (68,8)	2 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	7 (63,6)	4 (36,4)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	7 (63,6)	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
Zyklus 22 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

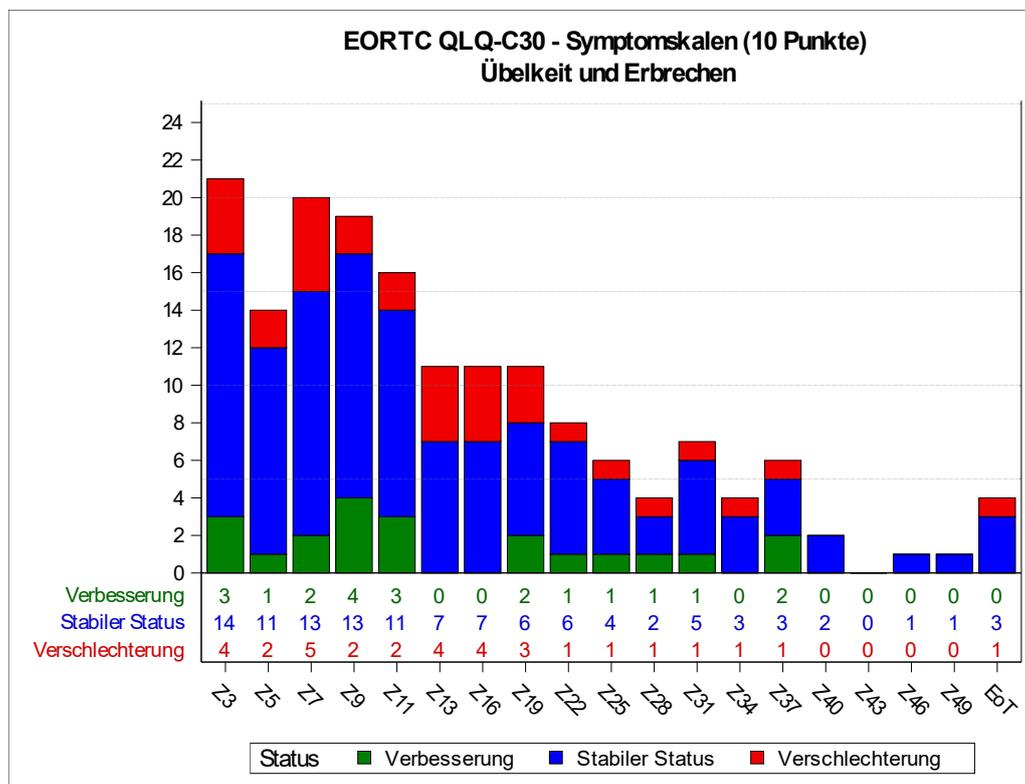
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsnv_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 50: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsnvbc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 51: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	4,5 (11,71)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	1,23
[95%-KI] ^c	[-4,13, 6,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	0,57
[95%-KI] ^c	[-6,00, 7,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	4,74
[95%-KI] ^c	[-0,76, 10,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-1,33
[95%-KI] ^c	[-6,99, 4,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-0,13
[95%-KI] ^c	[-6,27, 6,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	9,41
[95%-KI] ^c	[1,99, 16,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	7,89
[95%-KI] ^c	[0,48, 15,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	1,33
[95%-KI] ^c	[-6,08, 8,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	0,57

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-8,12, 9,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,36
[95%-KI] ^c	[-10,39, 9,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,57
[95%-KI] ^c	[-11,72, 12,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	0,96
[95%-KI] ^c	[-8,33, 10,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,96
[95%-KI] ^c	[-10,34, 14,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,28
[95%-KI] ^c	[-11,33, 8,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-2,21
[95%-KI] ^c	[-19,59, 15,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-2,21
[95%-KI] ^c	[-26,78, 22,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-2,21
[95%-KI] ^c	[-26,78, 22,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,96
[95%-KI] ^c	[-10,34, 14,26]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

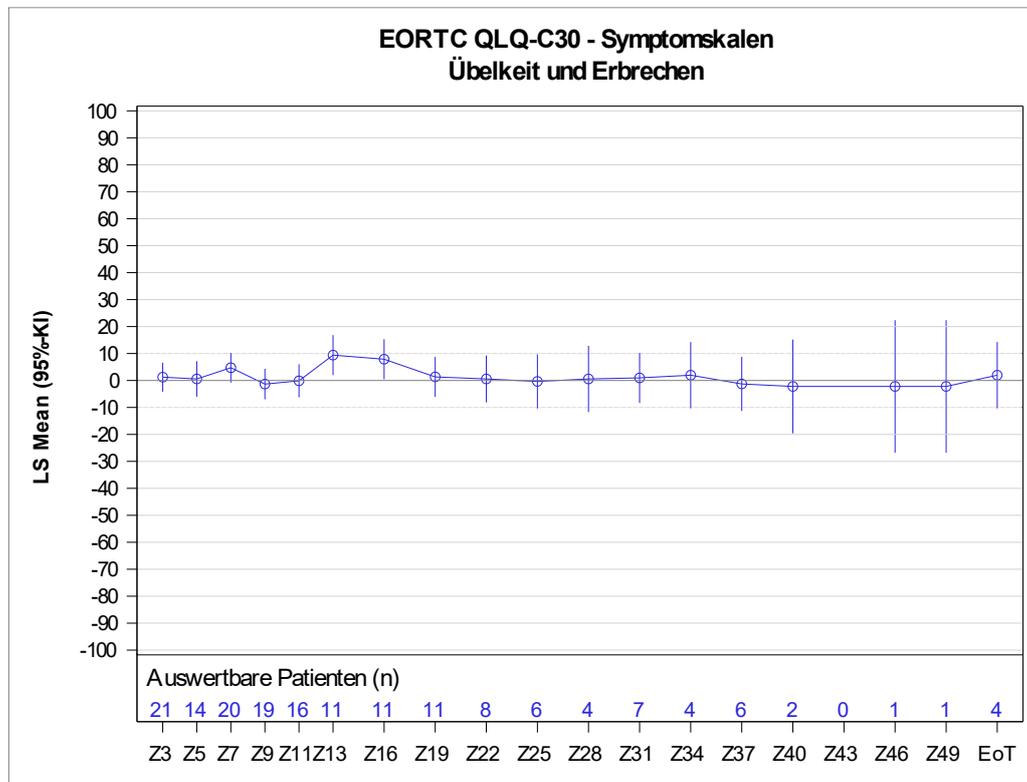
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsnvrn_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 52: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsnvlp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 53: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	4,5 (11,71)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	4,8 (11,95)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,8 (17,85)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (14,3)
Stabiler Status	14 (66,7)
Verschlechterung	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	3,6 (7,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	1,2 (7,91)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (7,1)
Stabiler Status	11 (78,6)
Verschlechterung	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	8,3 (22,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-8,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	4,2 (14,18)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (10,0)
Stabiler Status	13 (65,0)
Verschlechterung	5 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	2,6 (8,36)
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)	19
Mittelwert (STD)	-2,6 (15,97)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (21,1)
Stabiler Status	13 (68,4)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	3,1 (9,07)
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)	16
Mittelwert (STD)	0,0 (12,17)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (18,8)
Stabiler Status	11 (68,8)
Verschlechterung	2 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	12,1 (18,40)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	10,6 (17,12)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	10,6 (15,41)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (15,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	4,5 (7,78)
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)	11
Mittelwert (STD)	1,5 (11,68)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (7,72)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	0,0 (8,91)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	2,8 (6,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (10,54)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (9,62)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	2,8 (6,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (12,55)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	2,4 (6,30)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-2,4 (6,30)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	6 (85,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	2,8 (6,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (12,55)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Post Year 2 Visite 3	
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
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Post Year 2 Visite 4	
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, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

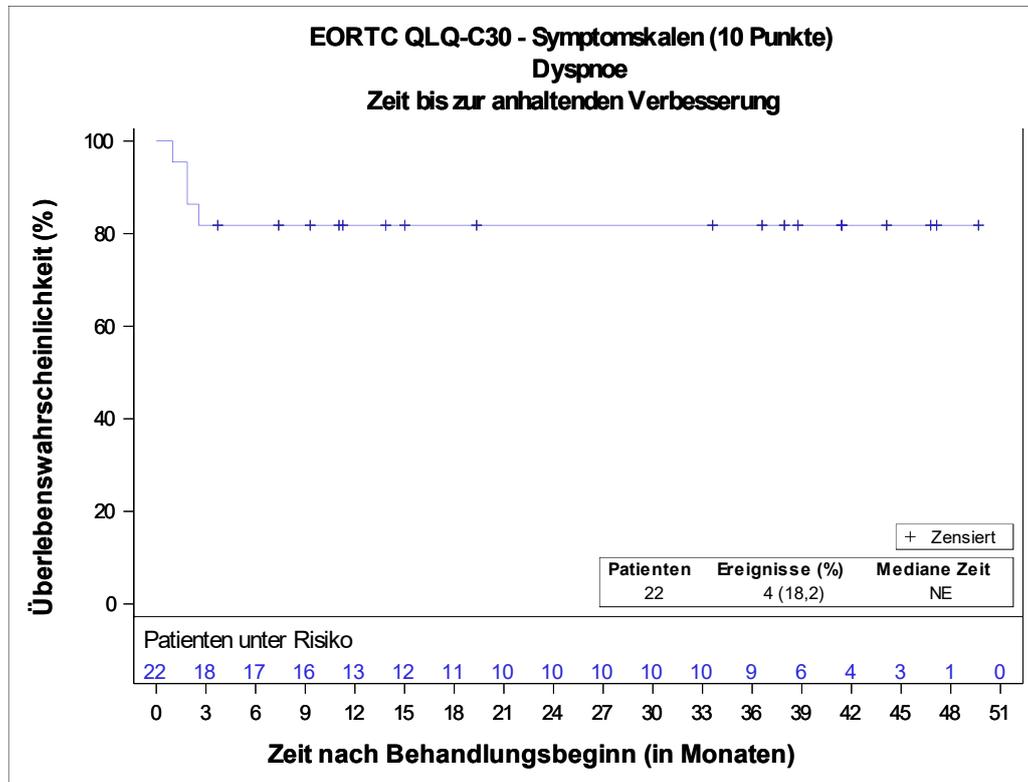
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsnvsm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 54: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstddy_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 55: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

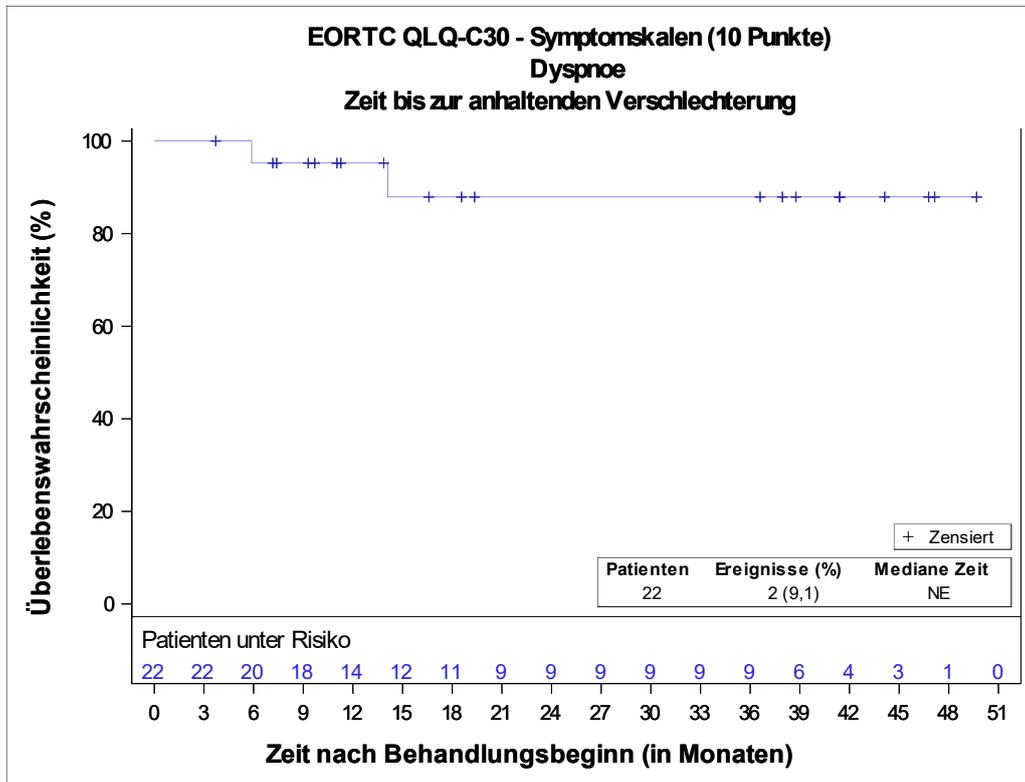
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdady_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 56: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbdy_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomcores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	46,78 [14,09; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

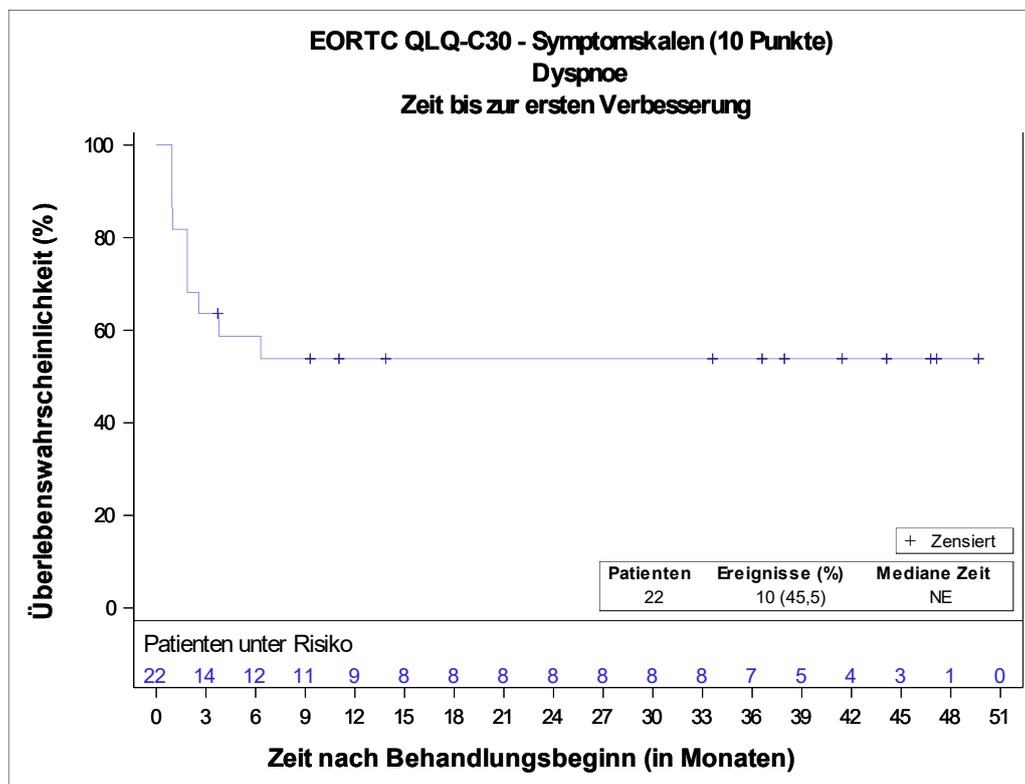
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfdy_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 58: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

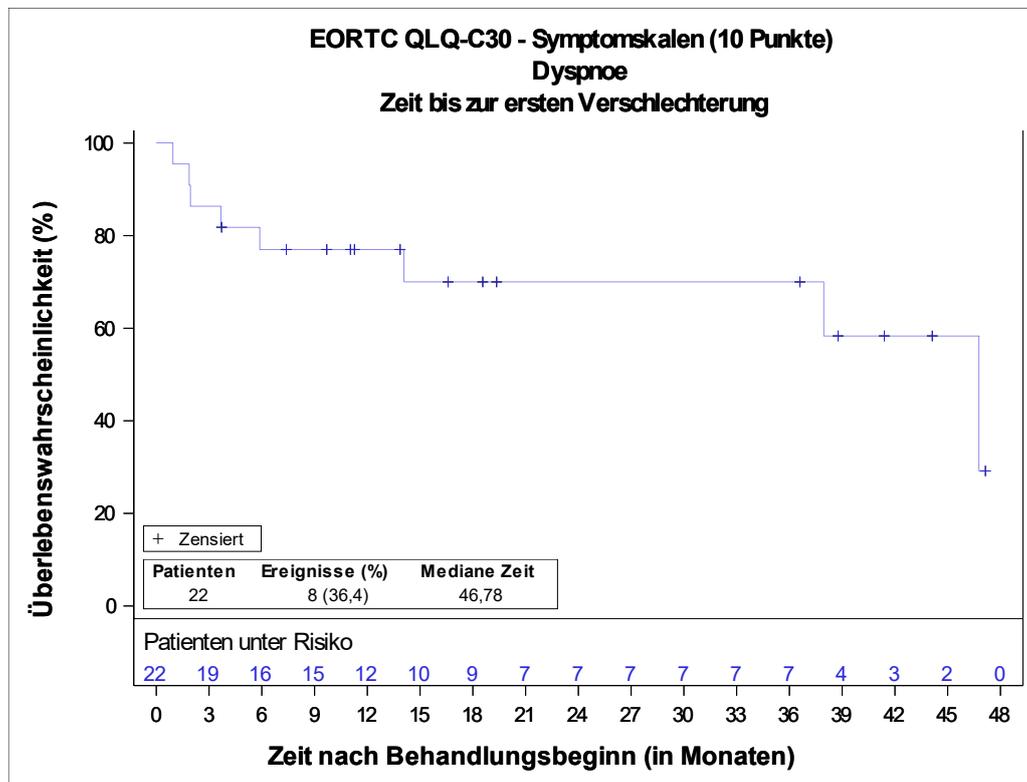
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfady_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 59: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbdy_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 60: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	7 (33,3)	12 (57,1)	2 (9,5)
Zyklus 5 Tag 1	4 (28,6)	8 (57,1)	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	8 (40,0)	11 (55,0)	1 (5,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (31,6)	11 (57,9)	2 (10,5)
Zyklus 11 Tag 1	4 (25,0)	10 (62,5)	2 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)
Zyklus 19 Tag 1	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)
Zyklus 22 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

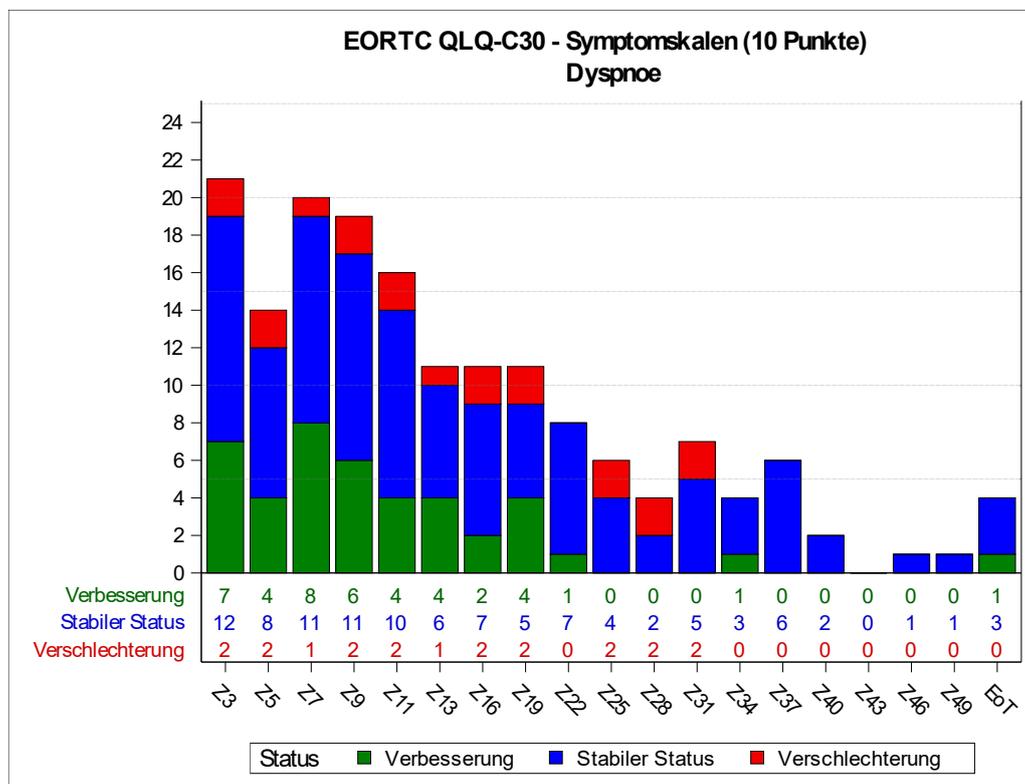
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsd_y_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 61: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsybc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 62: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	22,7 (31,52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-12,20
[95%-KI] ^c	[-19,33, -5,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	-7,94
[95%-KI] ^c	[-16,68, 0,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-12,61
[95%-KI] ^c	[-19,92, -5,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-8,43
[95%-KI] ^c	[-15,94, -0,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-7,36
[95%-KI] ^c	[-15,54, 0,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-1,02
[95%-KI] ^c	[-10,93, 8,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	2,98
[95%-KI] ^c	[-6,91, 12,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-8,18
[95%-KI] ^c	[-18,05, 1,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-10,29

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-21,88, 1,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,25
[95%-KI] ^c	[-13,17, 13,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,02
[95%-KI] ^c	[-14,43, 18,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	1,37
[95%-KI] ^c	[-11,03, 13,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-17,30
[95%-KI] ^c	[-33,69, -0,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-7,07
[95%-KI] ^c	[-20,45, 6,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,28
[95%-KI] ^c	[-26,42, 19,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-14,64
[95%-KI] ^c	[-47,40, 18,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-14,64
[95%-KI] ^c	[-47,40, 18,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-5,94
[95%-KI] ^c	[-22,29, 10,42]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

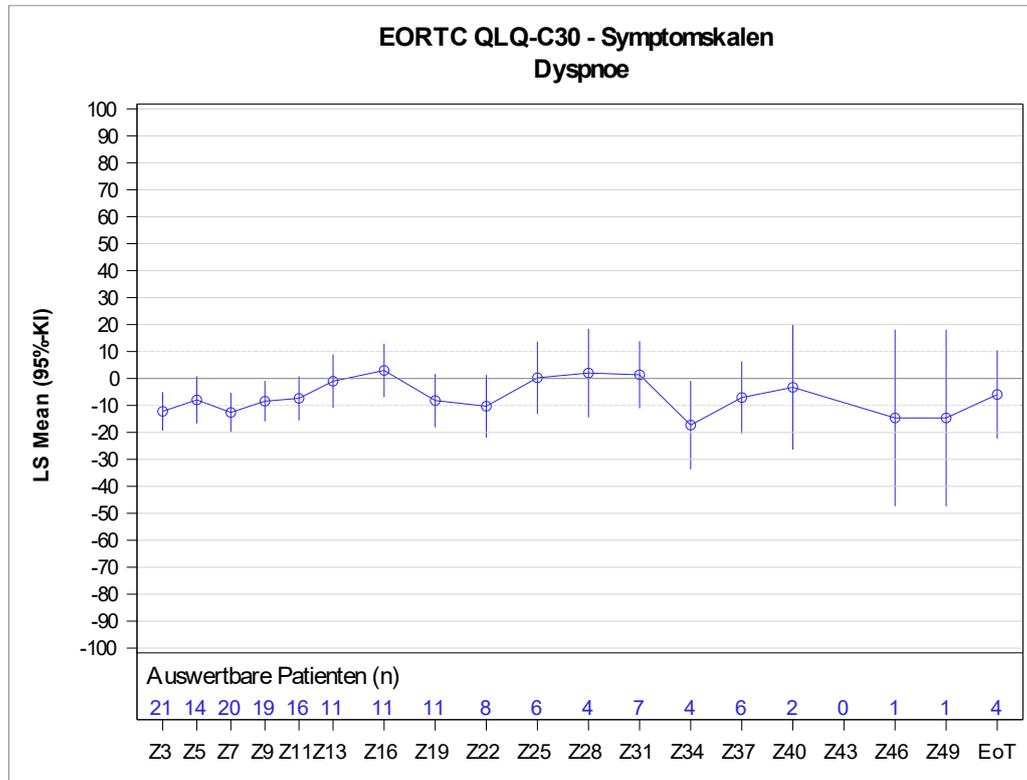
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdymr_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 63: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdylp_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 64: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	22,7 (31,52)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	9,5 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-12,7 (30,69)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (33,3)
Stabiler Status	12 (57,1)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	14,3 (17,12)
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)	14
Mittelwert (STD)	-9,5 (30,46)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	8 (57,1)
Verschlechterung	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	10,0 (19,04)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	-15,0 (27,52)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (40,0)
Stabiler Status	11 (55,0)
Verschlechterung	1 (5,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	14,0 (20,23)
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)	19
Mittelwert (STD)	-10,5 (27,34)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	14,6 (17,08)
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)	16
Mittelwert (STD)	-8,3 (28,54)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (25,0)
Stabiler Status	10 (62,5)
Verschlechterung	2 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	24,2 (26,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-9,1 (21,56)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (36,4)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	27,3 (29,13)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-3,0 (37,87)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	15,2 (17,41)
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)	11
Mittelwert (STD)	-12,1 (34,23)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (36,4)
Stabiler Status	5 (45,5)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	-4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (18,26)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	19,0 (17,82)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (16,27)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
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	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (16,27)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Post Year 2 Visite 4	
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
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdysm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 65: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [33,41; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [38,67; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

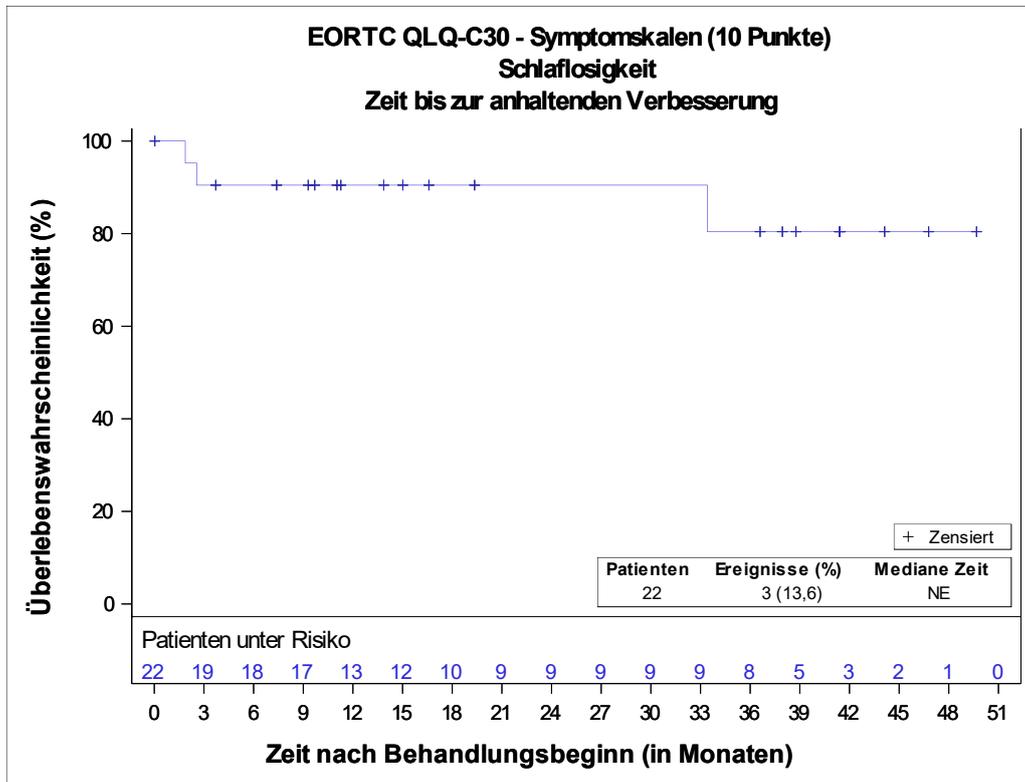
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdsl_10p_tc11_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 66: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

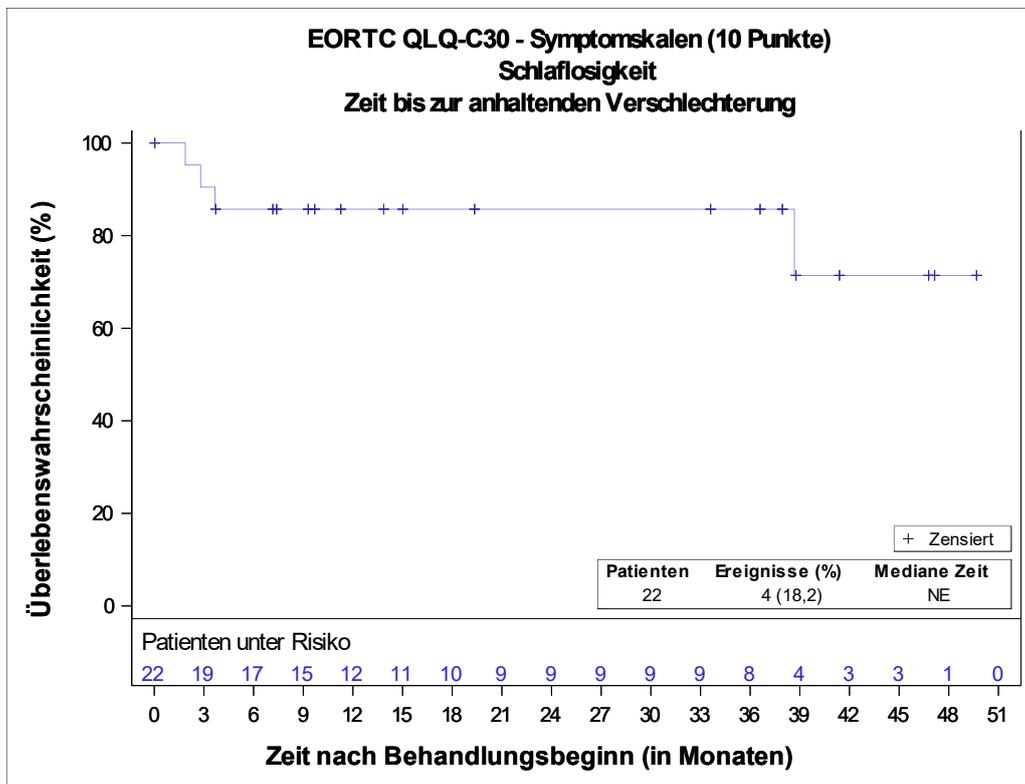
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdasl_10p_tc11_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 67: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbsl_10p_tc11_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 68: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (40,9)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (59,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,56; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,18 [5,49; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

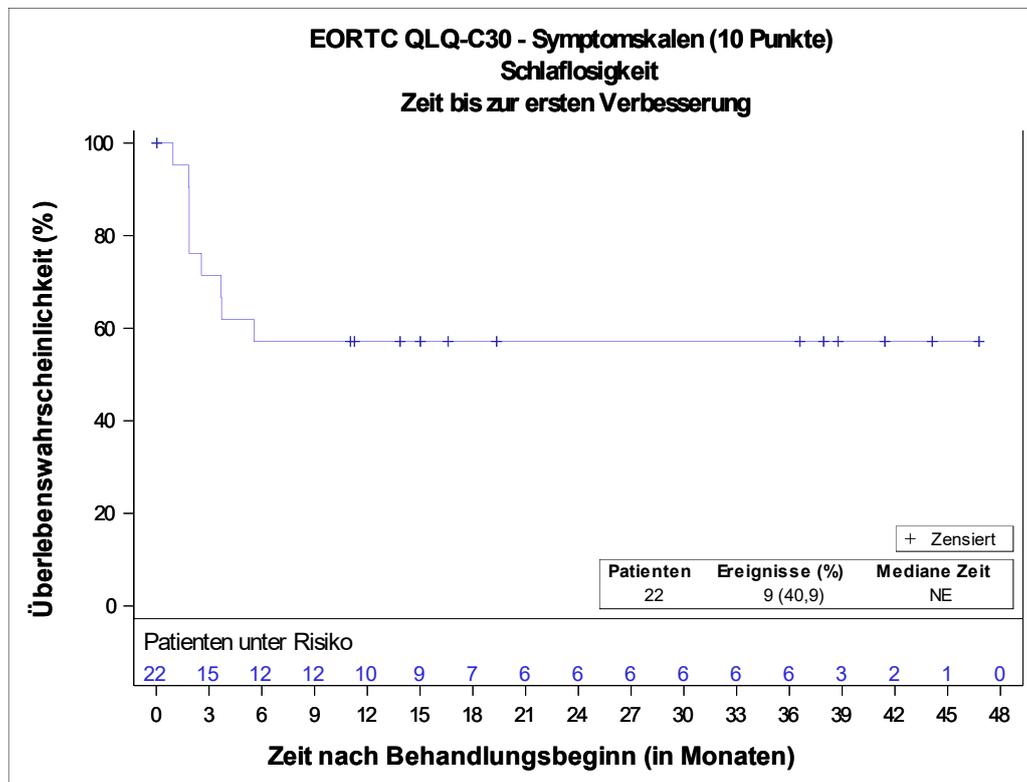
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfsl_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 69: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

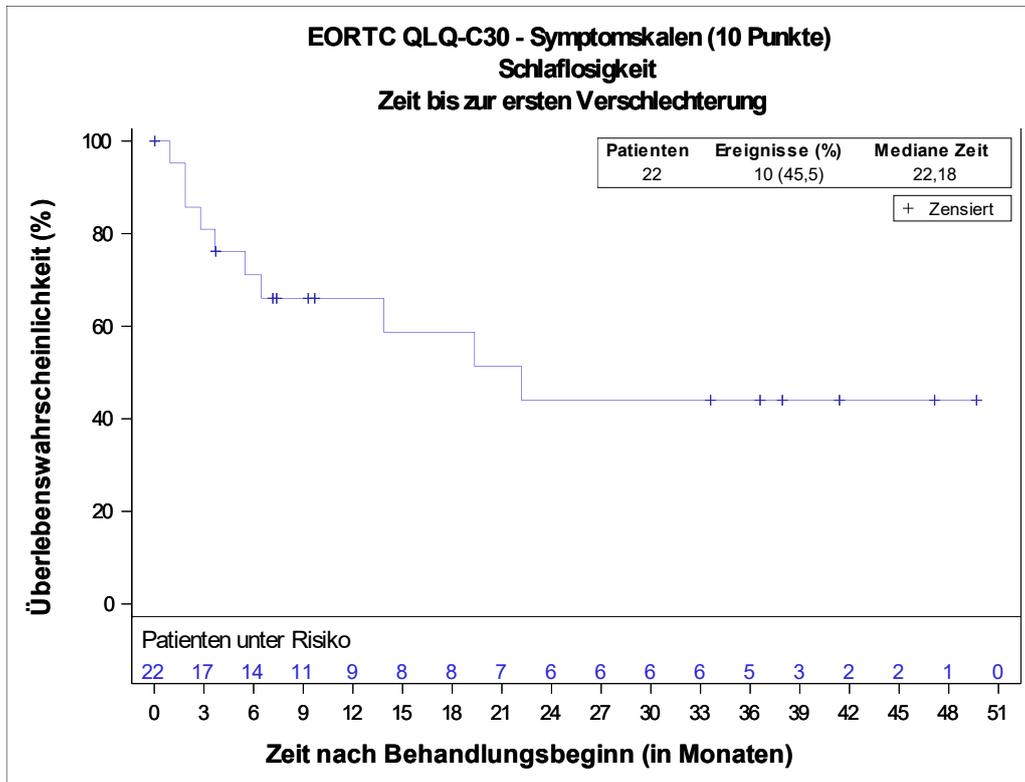
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfasl_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 70: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbsl_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 71: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	5 (25,0)	13 (65,0)	2 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)
Zyklus 7 Tag 1	7 (36,8)	7 (36,8)	5 (26,3)
Zyklus 9 Tag 1	4 (22,2)	10 (55,6)	4 (22,2)
Zyklus 11 Tag 1	2 (13,3)	7 (46,7)	6 (40,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (20,0)	4 (40,0)	4 (40,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (10,0)	7 (70,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

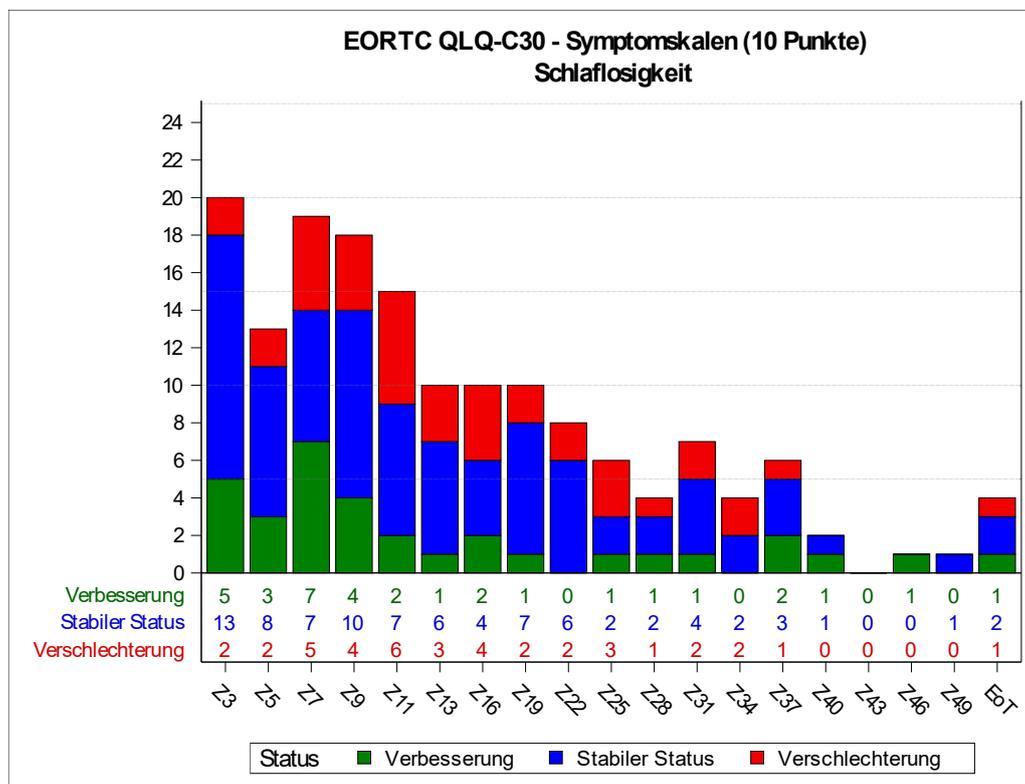
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqssi_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 72: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsslbc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

**Tabelle 73: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie
LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A**

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	21
Mittelwert (STD)	27,0 (30,95)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-5,67
[95%-KI] ^c	[-16,82, 5,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-3,77
[95%-KI] ^c	[-17,55, 10,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-1,78
[95%-KI] ^c	[-13,19, 9,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	4,18
[95%-KI] ^c	[-7,55, 15,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	11,06
[95%-KI] ^c	[-1,79, 23,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,74
[95%-KI] ^c	[-9,01, 22,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	11,55
[95%-KI] ^c	[-4,16, 27,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	1,55
[95%-KI] ^c	[-14,16, 17,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	4,70

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-12,90, 22,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	9,33
[95%-KI] ^c	[-10,95, 29,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	10,25
[95%-KI] ^c	[-14,58, 35,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	4,04
[95%-KI] ^c	[-14,73, 22,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,19
[95%-KI] ^c	[-13,72, 36,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,87
[95%-KI] ^c	[-25,14, 15,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-18,45
[95%-KI] ^c	[-53,56, 16,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-27,71
[95%-KI] ^c	[-77,40, 21,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	5,62
[95%-KI] ^c	[-44,07, 55,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,99
[95%-KI] ^c	[-24,09, 26,06]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

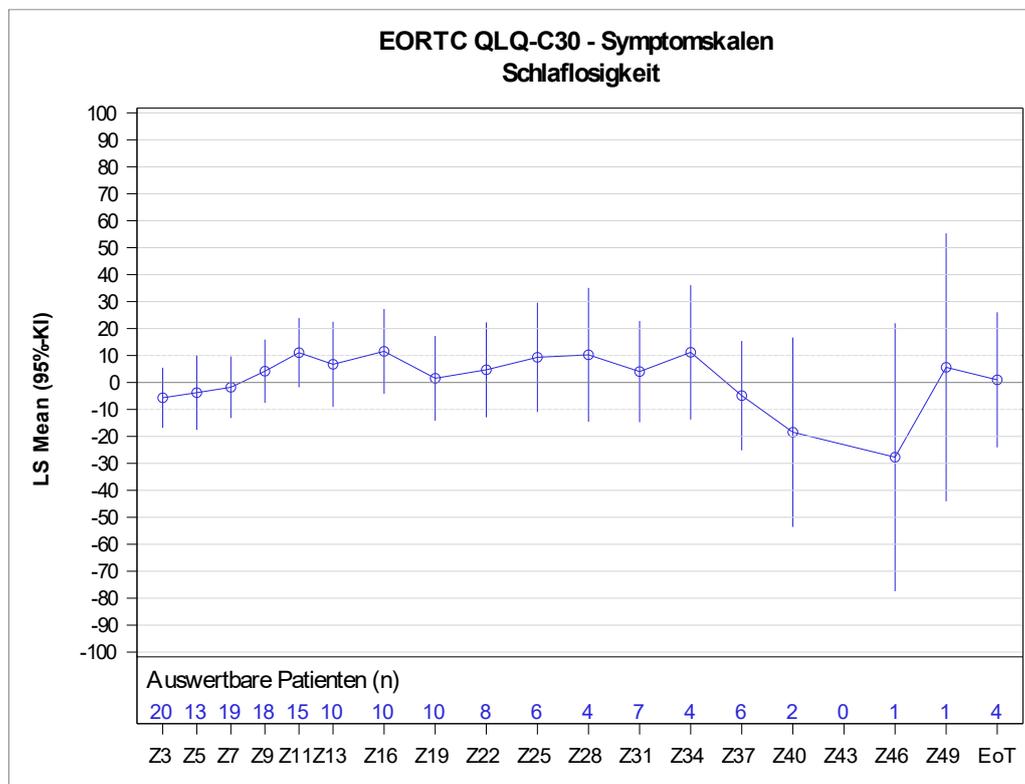
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqslrm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 74: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqssllp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 75: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	27,0 (30,95)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	18,3 (27,52)
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)	20
Mittelwert (STD)	-8,3 (28,36)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (25,0)
Stabiler Status	13 (65,0)
Verschlechterung	2 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	15,4 (22,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	13
Mittelwert (STD)	-2,6 (21,35)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (23,1)
Stabiler Status	8 (61,5)
Verschlechterung	2 (15,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	21,1 (29,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-3,5 (26,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	7 (36,8)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	27,8 (32,84)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	1,9 (26,75)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	28,9 (27,79)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	13,3 (30,34)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (13,3)
Stabiler Status	7 (46,7)
Verschlechterung	6 (40,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	23,3 (31,62)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	10,0 (27,44)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	30,0 (36,68)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	13,3 (35,83)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	4 (40,0)
Verschlechterung	4 (40,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	20,0 (23,31)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	3,3 (18,92)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	7 (70,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	20,8 (24,80)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	27,8 (25,09)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (27,22)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	33,3 (27,22)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	16,7-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (41,94)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	23,8 (25,20)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (23,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	25,0 (16,67)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (18,26)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (25,09)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (23,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	27,8 (25,09)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
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)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (27,89)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	44,4 (19,25)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	33,3 (33,33)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-66,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (41,94)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

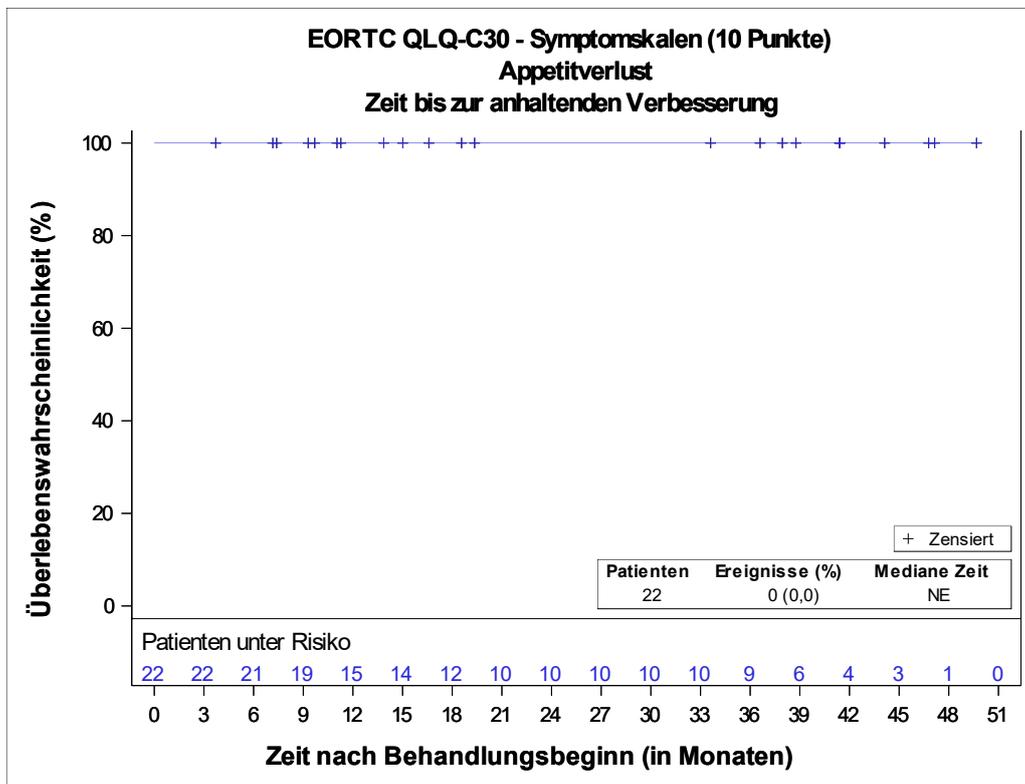
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsslm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 76: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	22 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (95,5)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdap_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 77: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

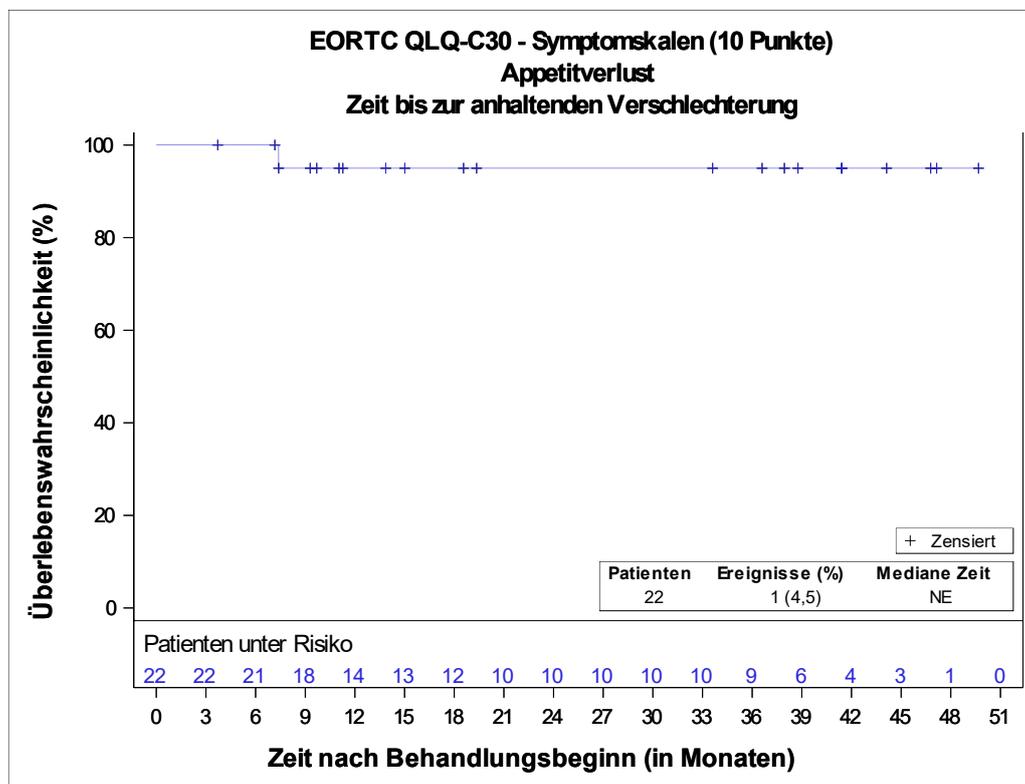
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdaap_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 78: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbap_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 79: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Appetitverlust		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,85 [1,91; 38,77]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

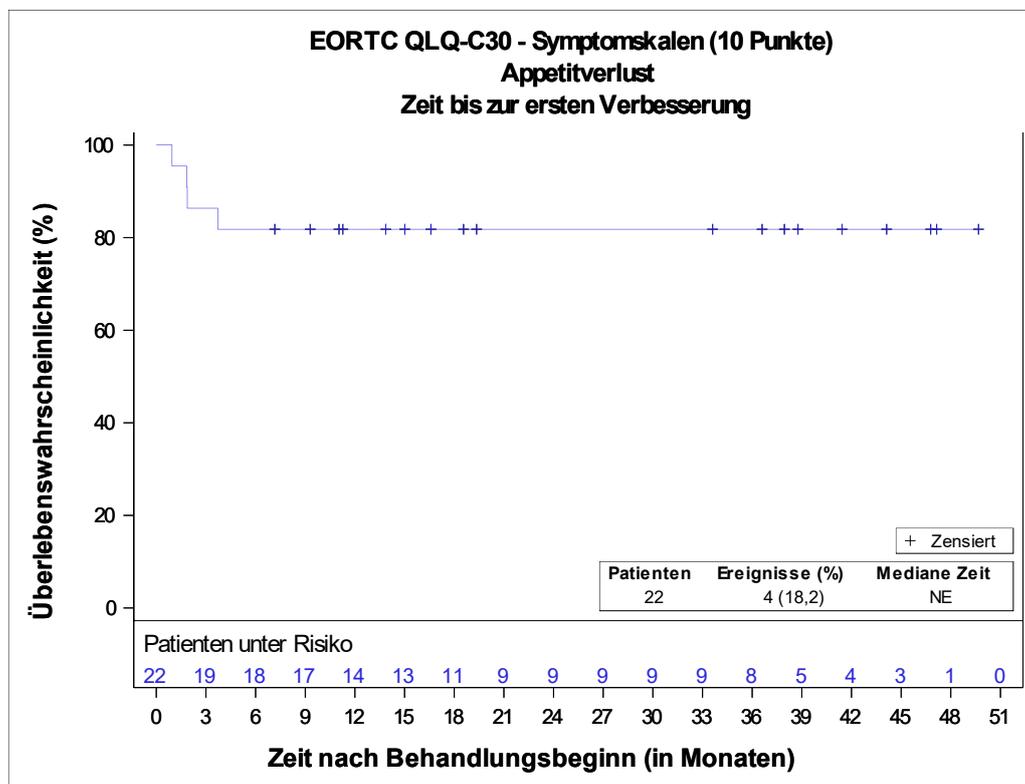
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfap_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 80: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

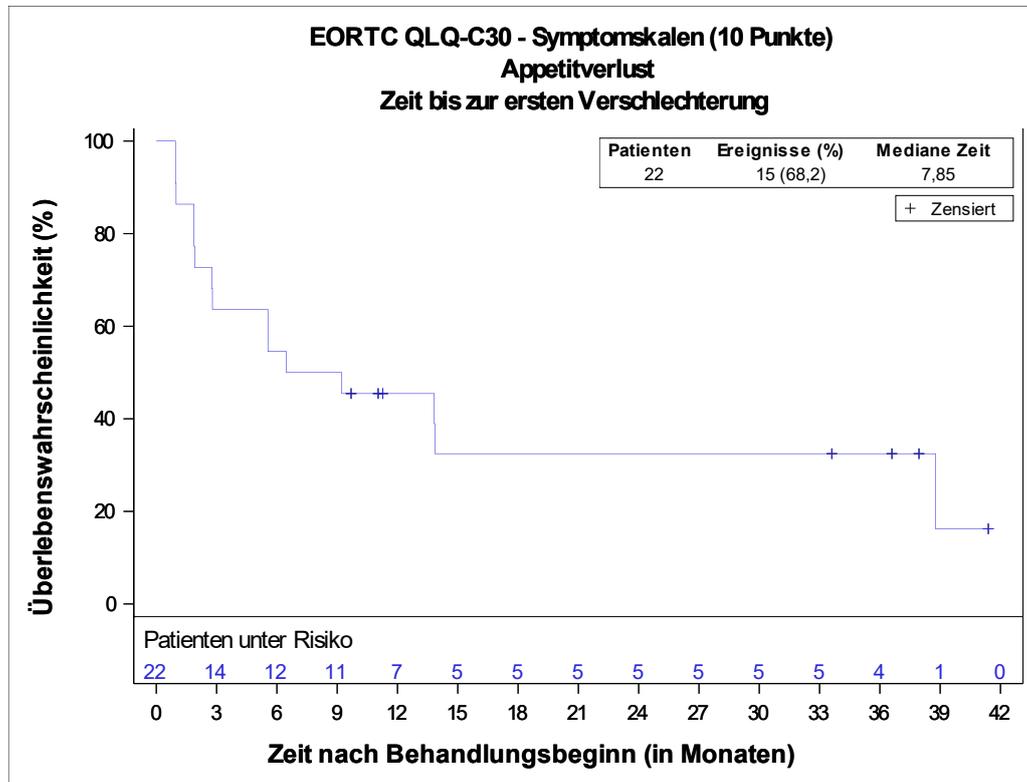
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc1l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfap_10p_tc1l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 81: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbap_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 82: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	2 (9,5)	14 (66,7)	5 (23,8)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	11 (78,6)	3 (21,4)
Zyklus 7 Tag 1	1 (5,0)	15 (75,0)	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (5,3)	15 (78,9)	3 (15,8)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	13 (81,3)	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	8 (72,7)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	6 (54,5)	5 (45,5)
Zyklus 19 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	7 (87,5)	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

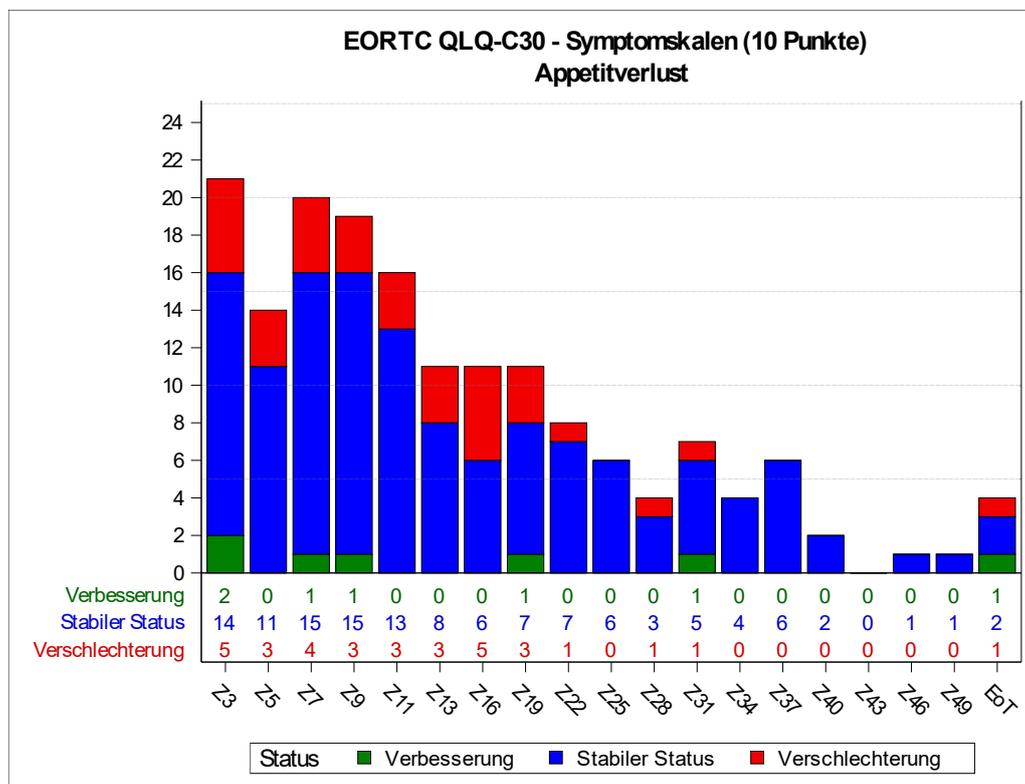
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsap_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 83: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsapbc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 84: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	6,1 (13,16)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	10,08
[95%-KI] ^c	[-0,12, 20,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	13,45
[95%-KI] ^c	[0,95, 25,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	9,03
[95%-KI] ^c	[-1,43, 19,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	6,11
[95%-KI] ^c	[-4,62, 16,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	7,32
[95%-KI] ^c	[-4,38, 19,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	14,69
[95%-KI] ^c	[0,60, 28,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	23,78
[95%-KI] ^c	[9,69, 37,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	5,60
[95%-KI] ^c	[-8,49, 19,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	4,37

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-12,15, 20,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,23
[95%-KI] ^c	[-21,35, 16,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,10
[95%-KI] ^c	[-17,30, 29,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	0,55
[95%-KI] ^c	[-17,11, 18,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-2,23
[95%-KI] ^c	[-25,63, 21,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,02
[95%-KI] ^c	[-18,07, 20,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-2,23
[95%-KI] ^c	[-35,30, 30,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-2,23
[95%-KI] ^c	[-48,97, 44,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-2,23
[95%-KI] ^c	[-48,97, 44,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,52
[95%-KI] ^c	[-16,28, 31,31]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

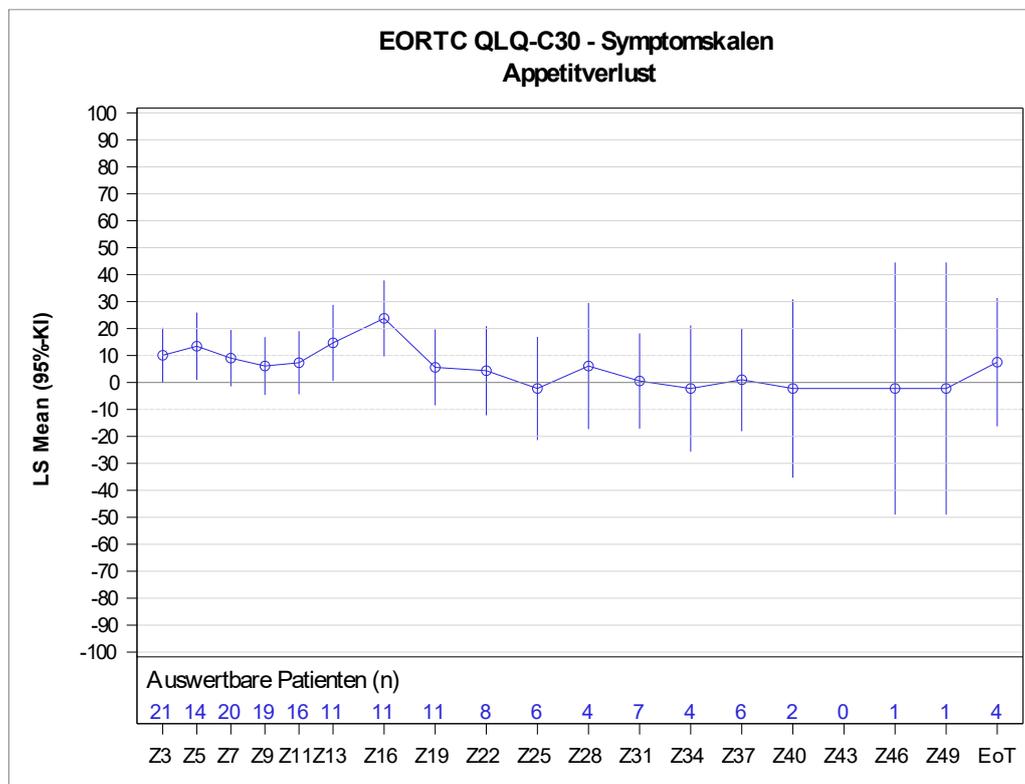
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsaprm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 85: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsaplp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 86: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	6,1 (13,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	14,3 (29,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	9,5 (30,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (9,5)
Stabiler Status	14 (66,7)
Verschlechterung	5 (23,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	16,7 (31,35)
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)	14
Mittelwert (STD)	14,3 (31,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	11 (78,6)
Verschlechterung	3 (21,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	13,3 (27,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	8,3 (26,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (5,0)
Stabiler Status	15 (75,0)
Verschlechterung	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	10,5 (19,41)
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)	19
Mittelwert (STD)	5,3 (20,07)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (5,3)
Stabiler Status	15 (78,9)
Verschlechterung	3 (15,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	10,4 (20,07)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	8,3 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	13 (81,3)
Verschlechterung	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	18,2 (31,14)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	15,2 (31,14)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	27,3 (32,72)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	24,2 (33,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	5 (45,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (15,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	6,1 (20,10)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
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)	6
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	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (19,25)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
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	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
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	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Post Year 2 Visite 4	
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, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (27,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsapsm2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

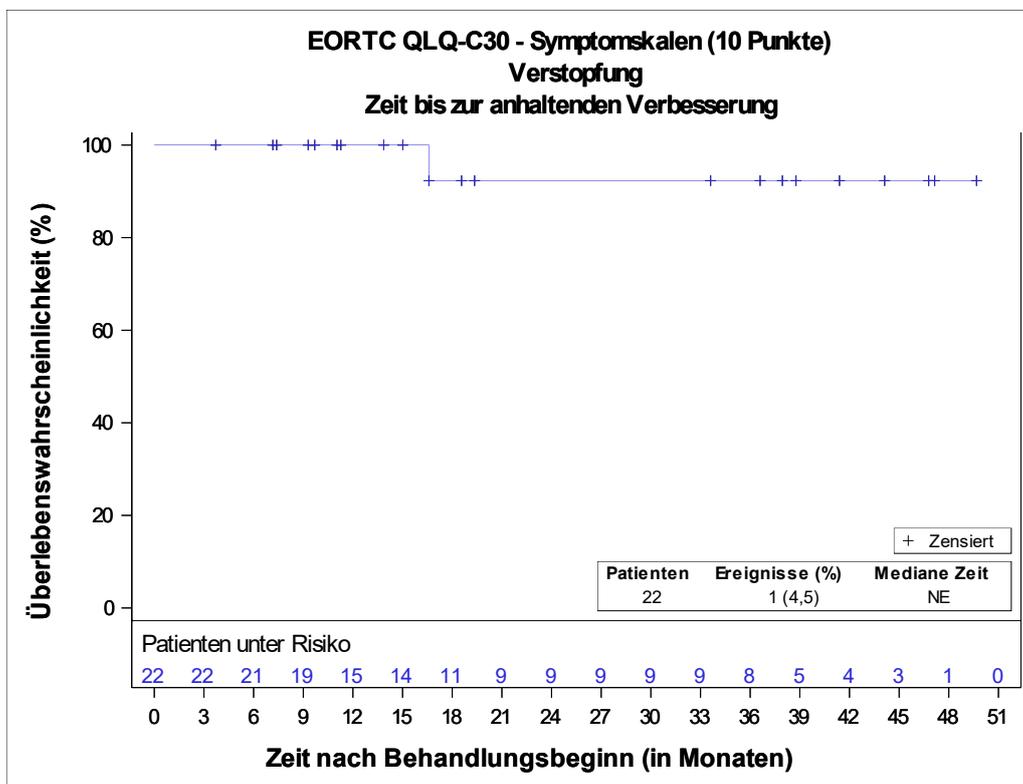
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 87: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (95,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdco_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 88: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

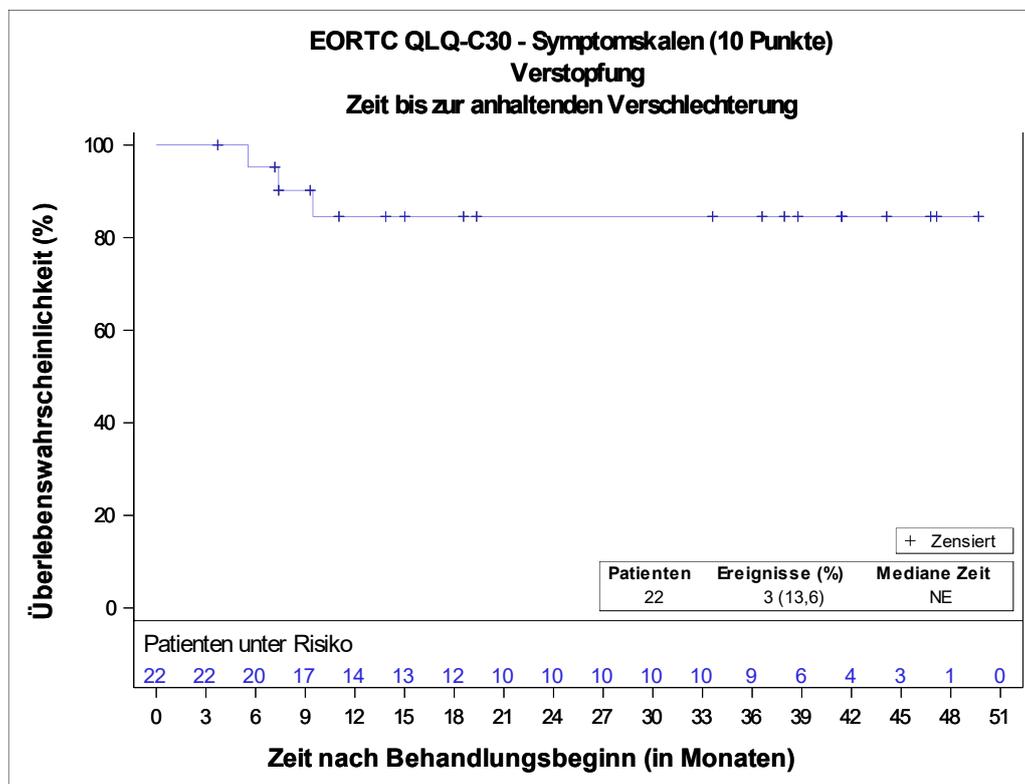
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdaco_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 89: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbco_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 90: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,39; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

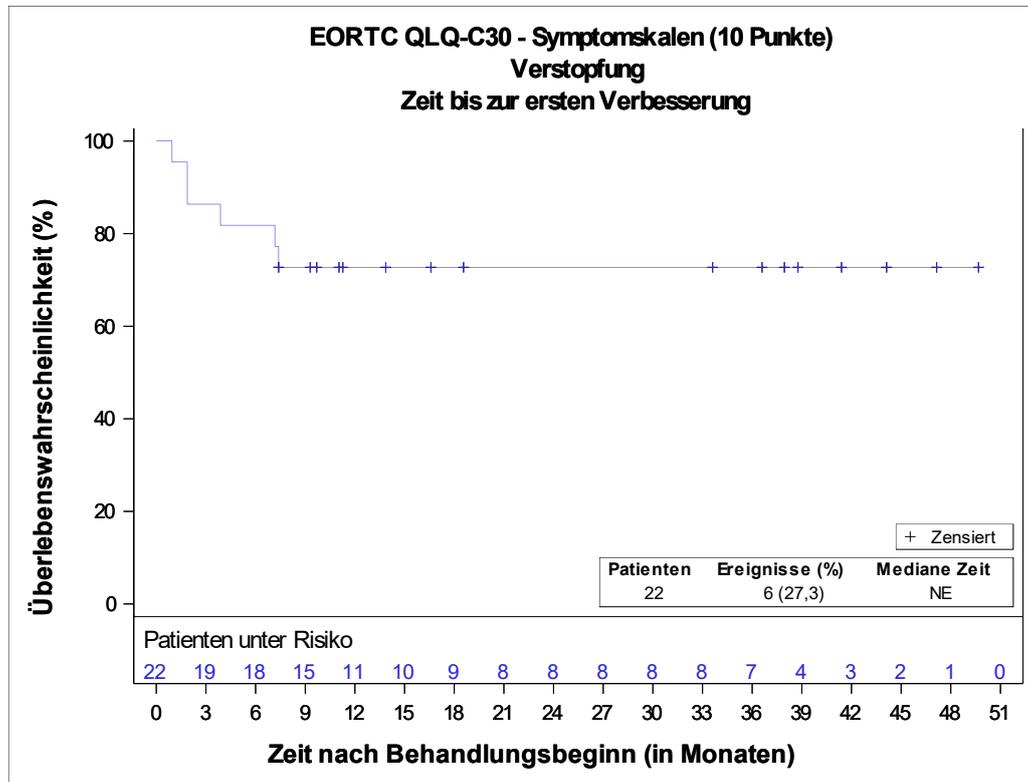
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfco_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

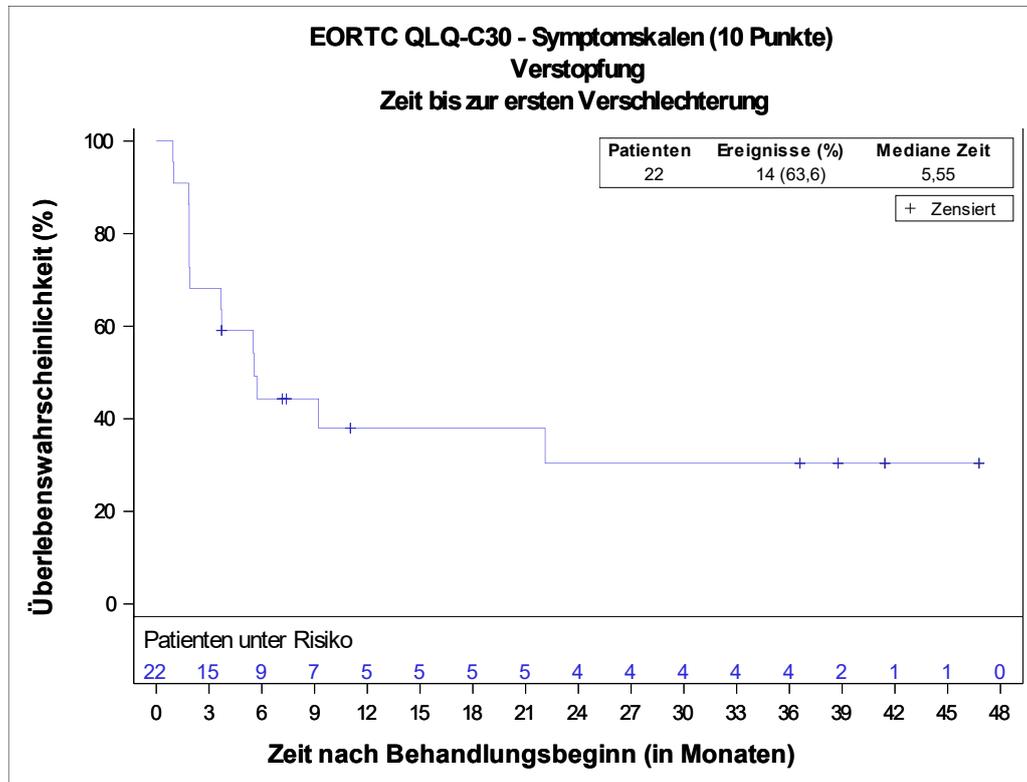
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfaco_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 92: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbc_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 93: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	3 (14,3)	13 (61,9)	5 (23,8)
Zyklus 5 Tag 1	2 (14,3)	8 (57,1)	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	3 (15,0)	11 (55,0)	6 (30,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (15,8)	11 (57,9)	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	2 (12,5)	8 (50,0)	6 (37,5)
Zyklus 13 Tag 1	2 (18,2)	4 (36,4)	5 (45,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 22 Tag 1	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

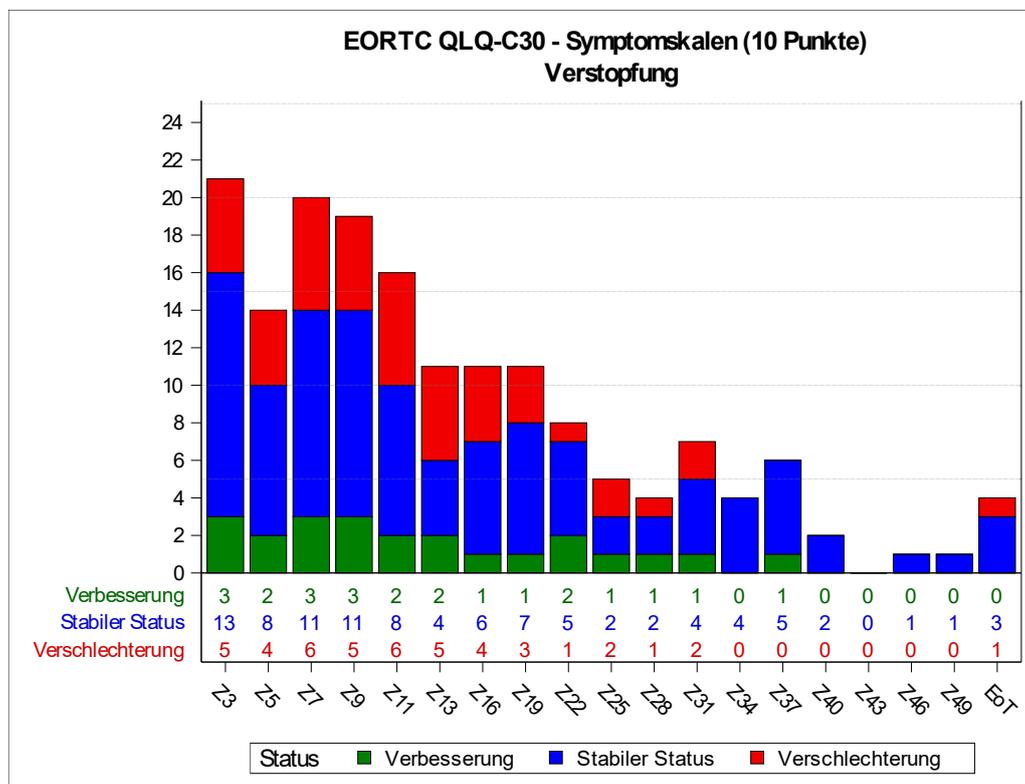
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsc0_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 94: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqscobc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

**Tabelle 95: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie
LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A**

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	13,6 (19,68)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	5,37
[95%-KI] ^c	[-4,59, 15,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	8,43
[95%-KI] ^c	[-3,75, 20,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	7,57
[95%-KI] ^c	[-2,62, 17,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	6,07
[95%-KI] ^c	[-4,38, 16,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	11,38
[95%-KI] ^c	[-0,01, 22,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	12,82
[95%-KI] ^c	[-0,91, 26,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	10,73
[95%-KI] ^c	[-3,01, 24,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	1,64
[95%-KI] ^c	[-12,10, 15,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-3,21

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-19,31, 12,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	8,20
[95%-KI] ^c	[-12,17, 28,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,50
[95%-KI] ^c	[-27,29, 18,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-1,10
[95%-KI] ^c	[-18,31, 16,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-7,67
[95%-KI] ^c	[-30,53, 15,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,11
[95%-KI] ^c	[-29,70, 7,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,67
[95%-KI] ^c	[-39,94, 24,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-7,67
[95%-KI] ^c	[-53,26, 37,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-7,67
[95%-KI] ^c	[-53,26, 37,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	12,17
[95%-KI] ^c	[-10,63, 34,96]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

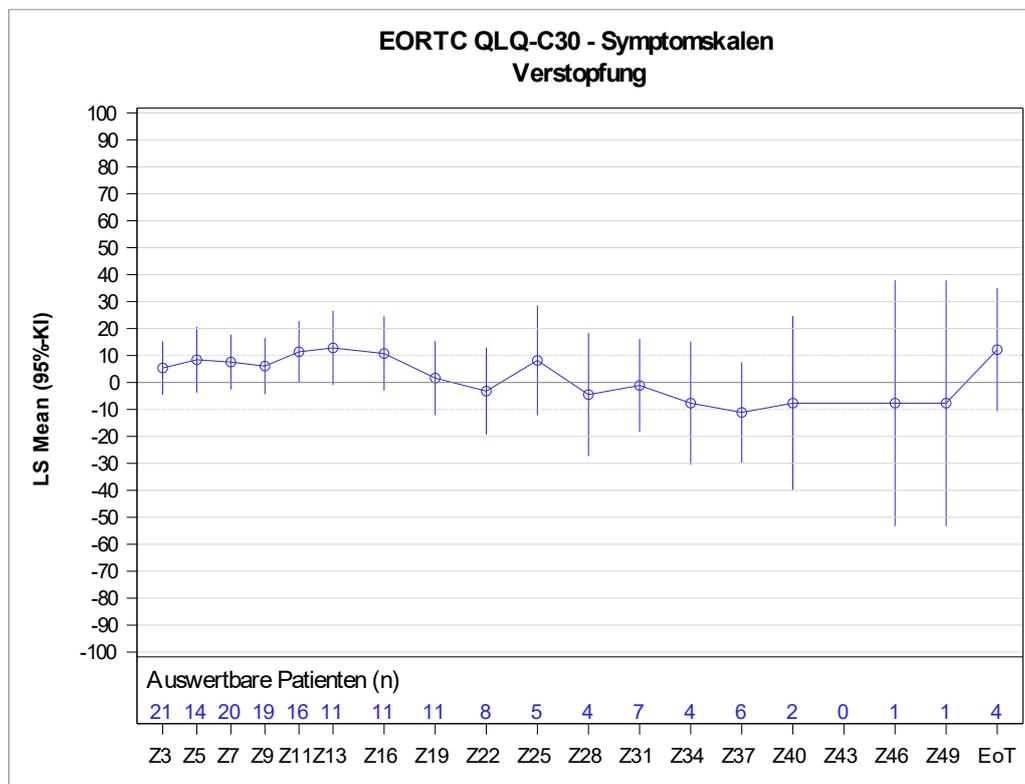
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqscorm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 96: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqscolp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 97: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	13,6 (19,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	17,5 (20,05)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	3,2 (20,83)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (14,3)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	5 (23,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	19,0 (31,25)
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)	14
Mittelwert (STD)	9,5 (30,46)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (14,3)
Stabiler Status	8 (57,1)
Verschlechterung	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	18,3 (27,52)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	8,3 (28,36)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,0)
Stabiler Status	11 (55,0)
Verschlechterung	6 (30,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	17,5 (23,22)
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)	19
Mittelwert (STD)	5,3 (25,49)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	22,9 (26,44)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	10,4 (26,44)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (12,5)
Stabiler Status	8 (50,0)
Verschlechterung	6 (37,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	24,2 (26,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	12,1 (30,81)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	4 (36,4)
Verschlechterung	5 (45,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	21,2 (30,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	12,1 (26,97)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	12,1 (16,82)
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)	11
Mittelwert (STD)	3,0 (27,71)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	-4,2 (21,36)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 25 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (27,89)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (41,94)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	9,5 (16,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (33,33)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (27,22)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-14,3 (26,23)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (34,43)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-20,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
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
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	25,0 (31,91)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqscosm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 98: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	22 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

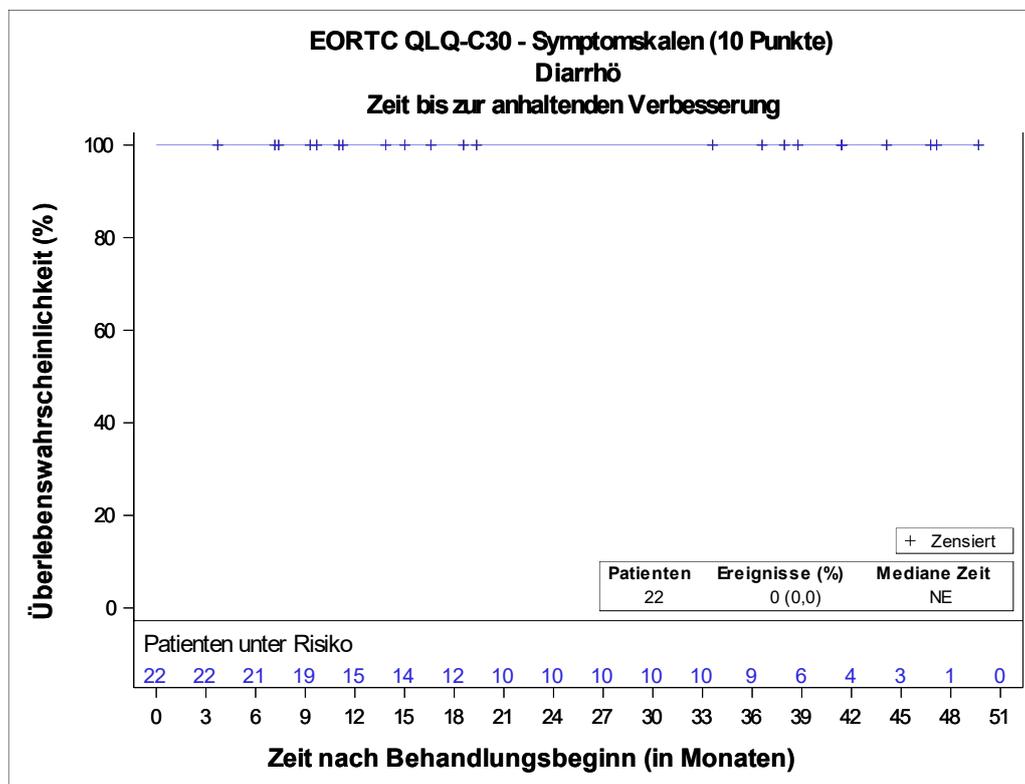
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstddi_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 99: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

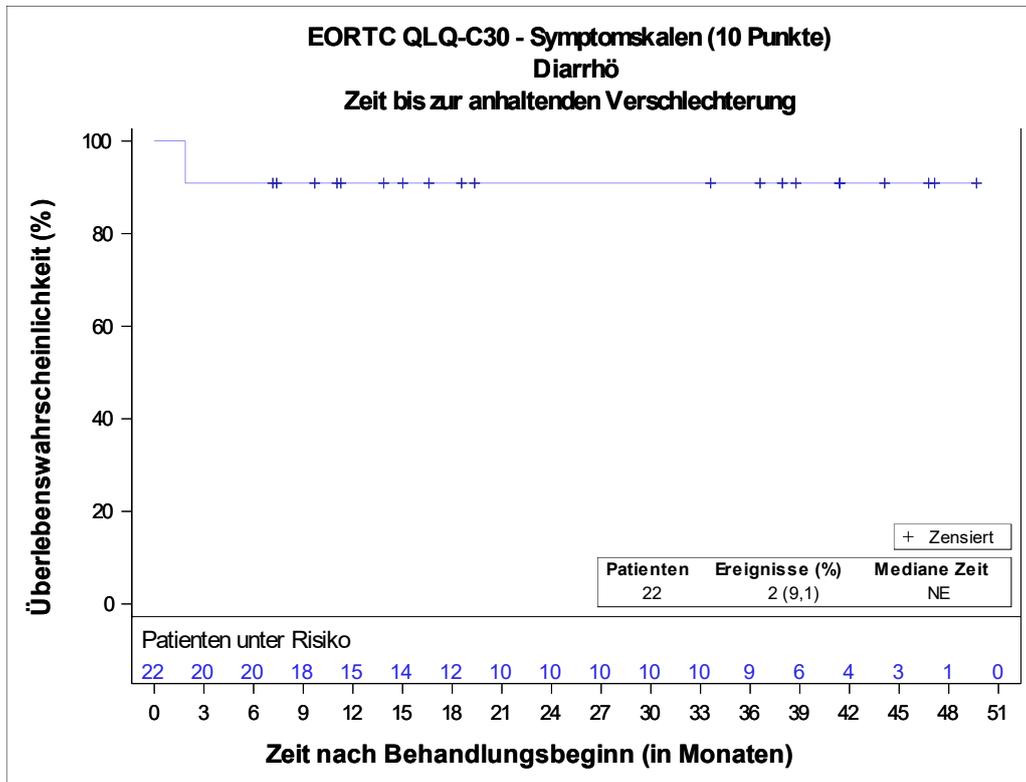
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdadi_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 100: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc1l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbdi_10p_tc1l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 101: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (95,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (59,1)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (40,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,14 [4,60; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

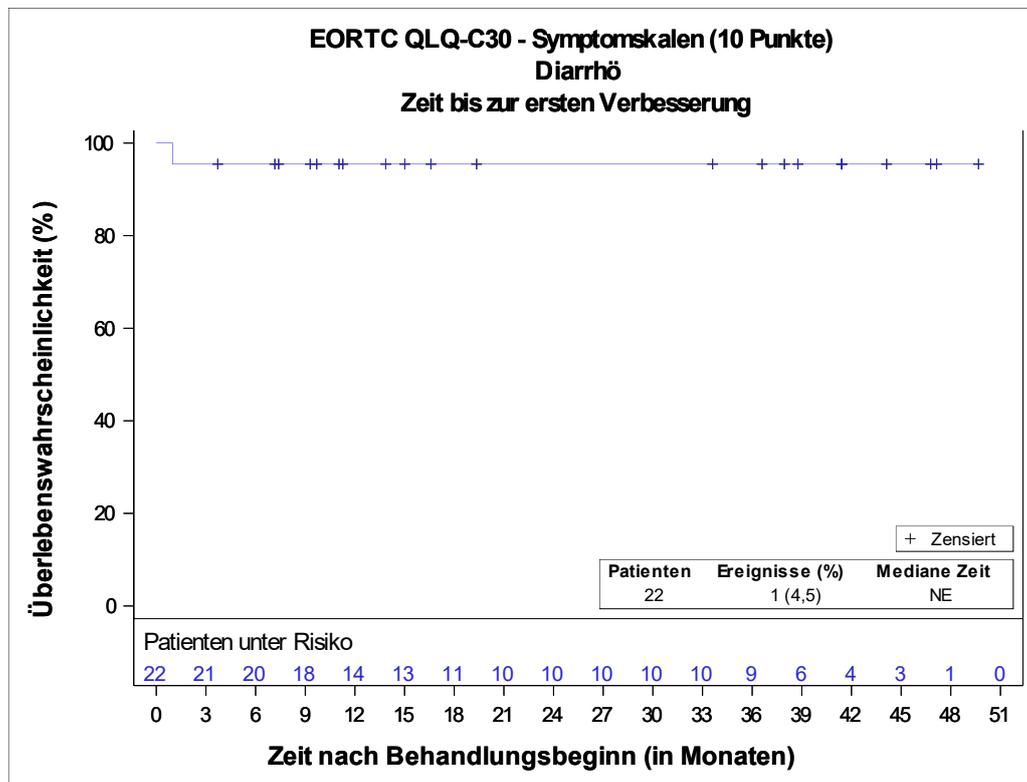
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfdi_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 102: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

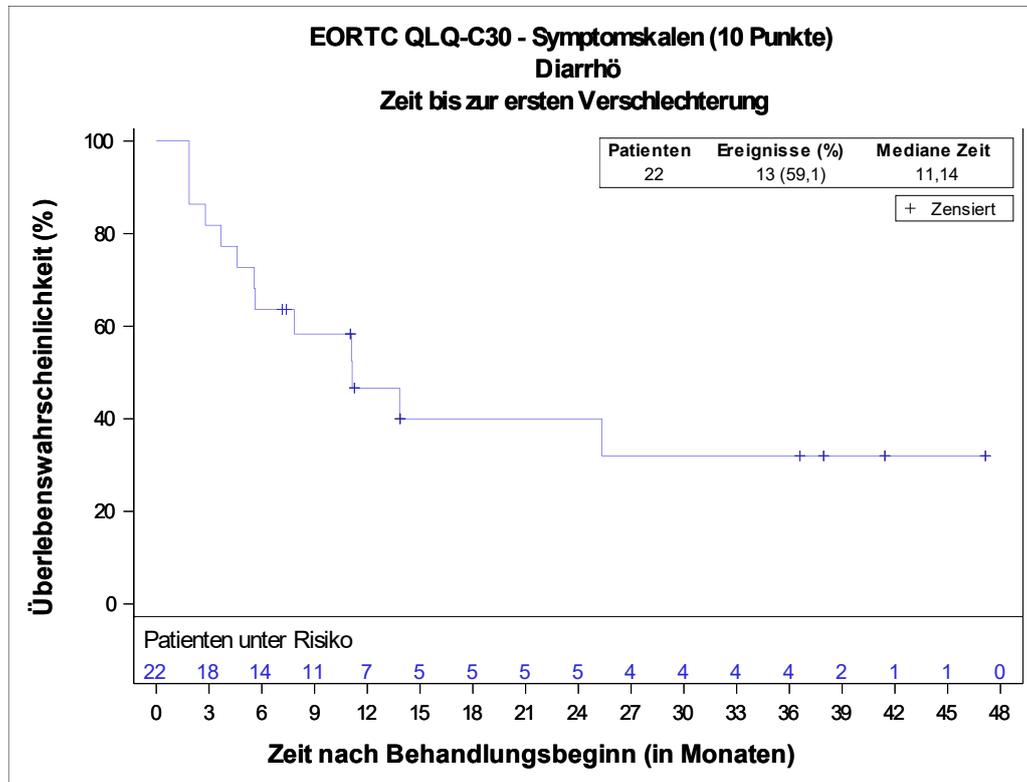
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfadi_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 103: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbd1_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 104: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	1 (4,8)	17 (81,0)	3 (14,3)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	10 (71,4)	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	1 (5,0)	15 (75,0)	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (5,3)	13 (68,4)	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (6,3)	12 (75,0)	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	6 (54,5)	5 (45,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (9,1)	8 (72,7)	2 (18,2)
Zyklus 19 Tag 1	1 (9,1)	9 (81,8)	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	7 (87,5)	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	0 (0,0)	7 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

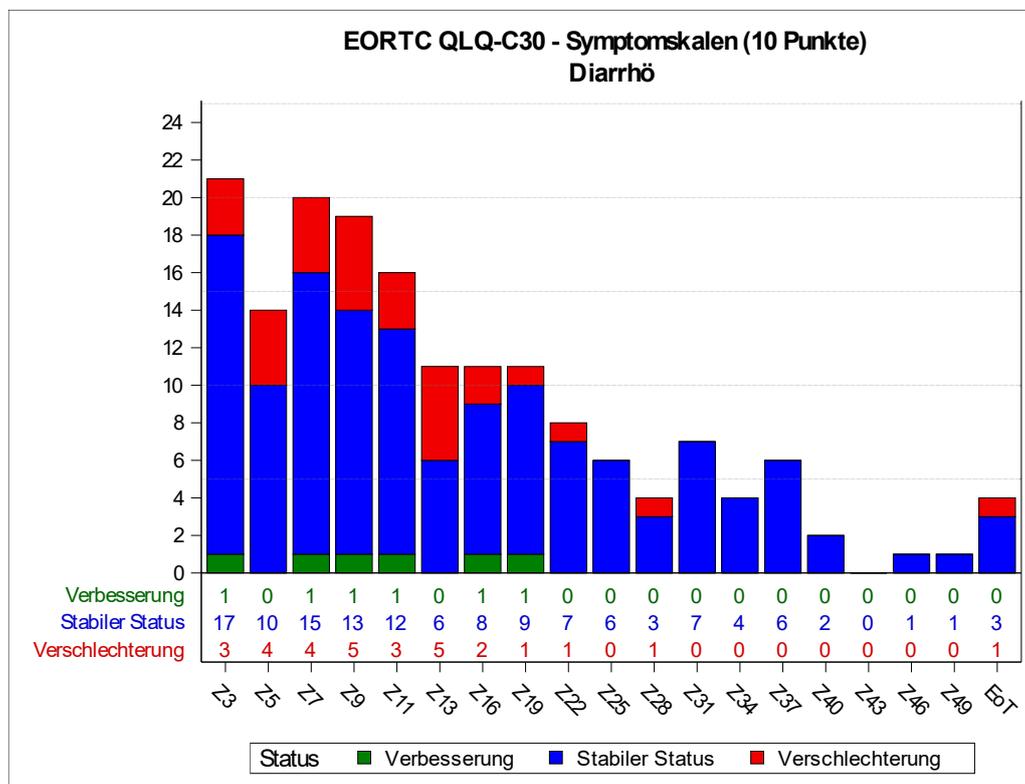
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsd_i_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 105: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdibc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 106: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	1,5 (7,11)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	4,75
[95%-KI] ^c	[-2,74, 12,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	12,51
[95%-KI] ^c	[3,34, 21,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	5,05
[95%-KI] ^c	[-2,62, 12,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	8,89
[95%-KI] ^c	[1,02, 16,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	6,62
[95%-KI] ^c	[-1,95, 15,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	22,33
[95%-KI] ^c	[11,97, 32,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-6,21, 14,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	1,11
[95%-KI] ^c	[-9,24, 11,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	2,91

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-9,23, 15,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-15,27, 12,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,08
[95%-KI] ^c	[-10,08, 24,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-14,23, 11,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-18,41, 15,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-15,27, 12,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-25,51, 23,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-35,55, 33,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,26
[95%-KI] ^c	[-35,55, 33,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,08
[95%-KI] ^c	[-10,08, 24,23]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

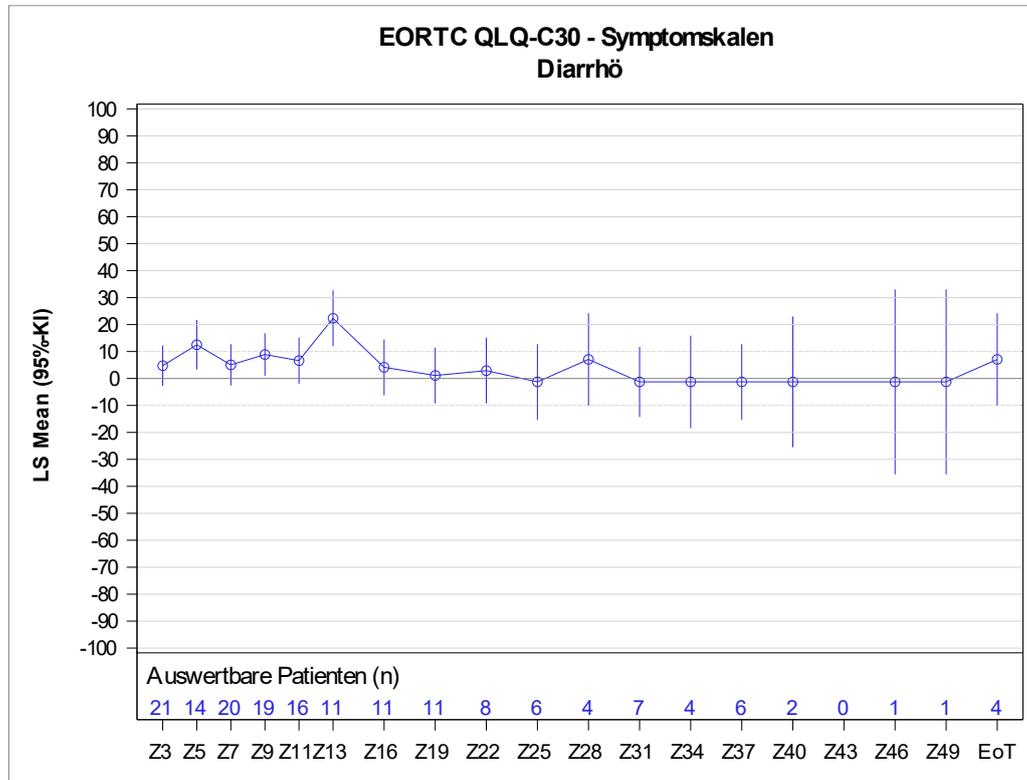
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdirm_tc11_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 107: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdilp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 108: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	1,5 (7,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	6,3 (17,06)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	4,8 (19,11)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (4,8)
Stabiler Status	17 (81,0)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	14,3 (21,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	11,9 (21,11)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	10 (71,4)
Verschlechterung	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	6,7 (13,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	5,0 (16,31)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (5,0)
Stabiler Status	15 (75,0)
Verschlechterung	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	10,5 (19,41)
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)	19
Mittelwert (STD)	8,8 (21,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (5,3)
Stabiler Status	13 (68,4)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	8,3 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	6,3 (21,84)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (6,3)
Stabiler Status	12 (75,0)
Verschlechterung	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	24,2 (33,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	21,2 (26,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	5 (45,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	6,1 (13,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	3,0 (17,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	3,0 (10,05)
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)	11
Mittelwert (STD)	0,0 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	9 (81,8)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
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)	6
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	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
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)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
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	6 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	2 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
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, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdism2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

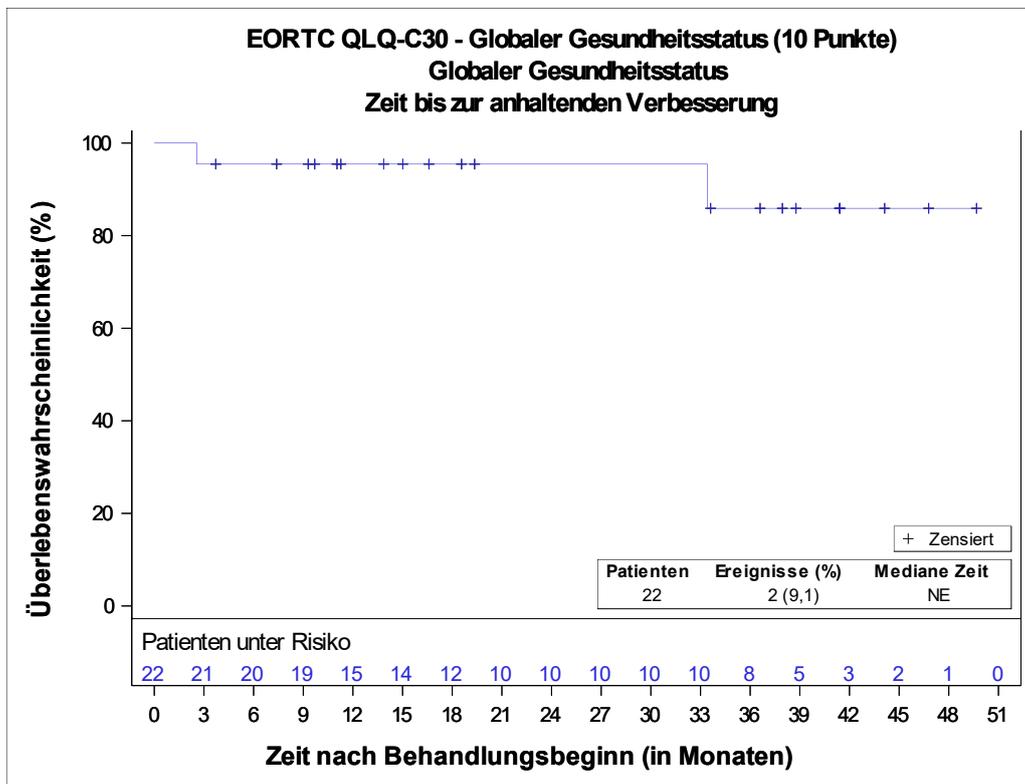
Anhang 4-L1.7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 109: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [24,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftdql2_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 110: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

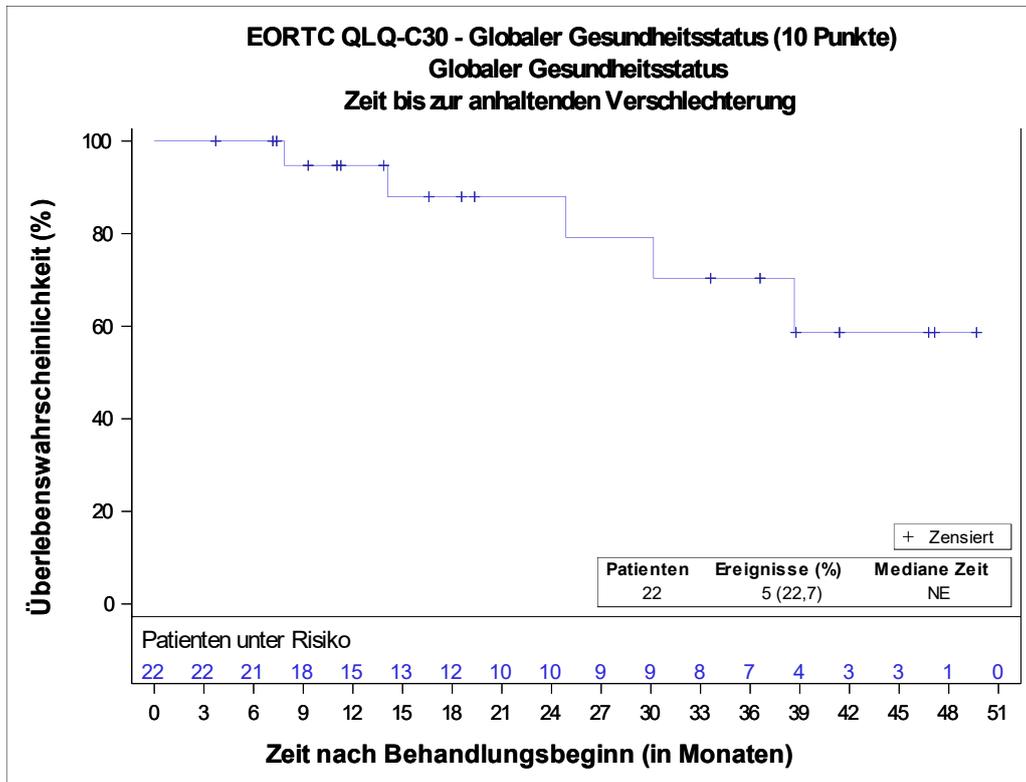
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdaql2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 111: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbql2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

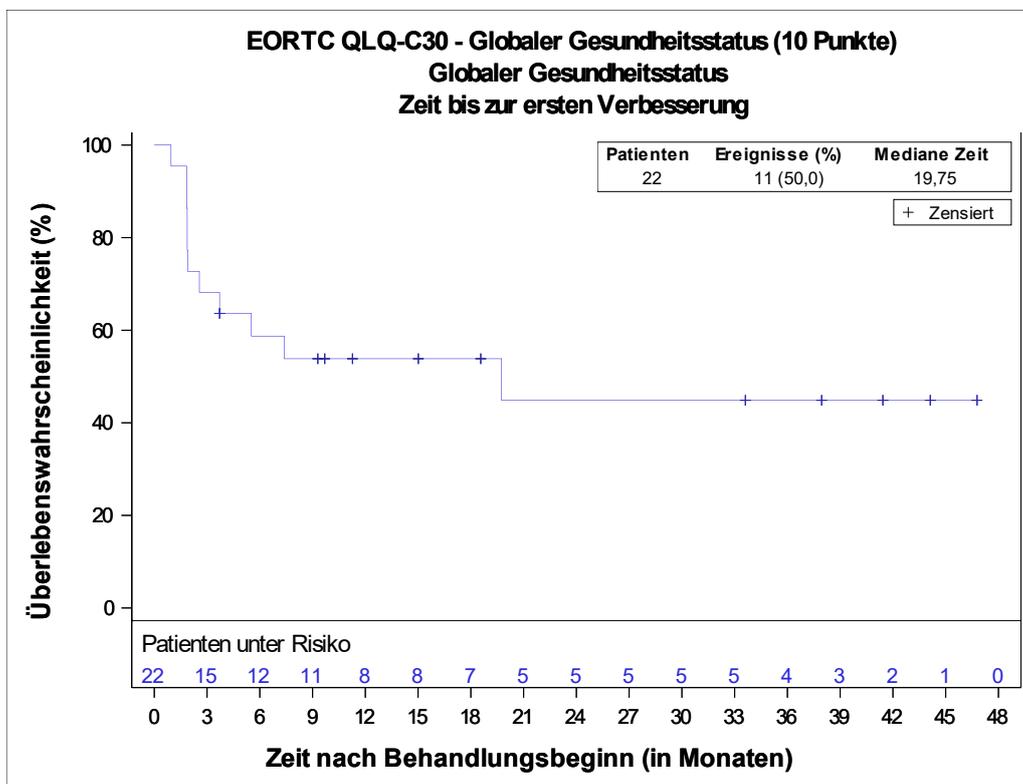
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 112: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)		
Globaler Gesundheitsstatus		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	11 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,75 [1,91; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (77,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	5 (22,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,87; 19,35]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfq12_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

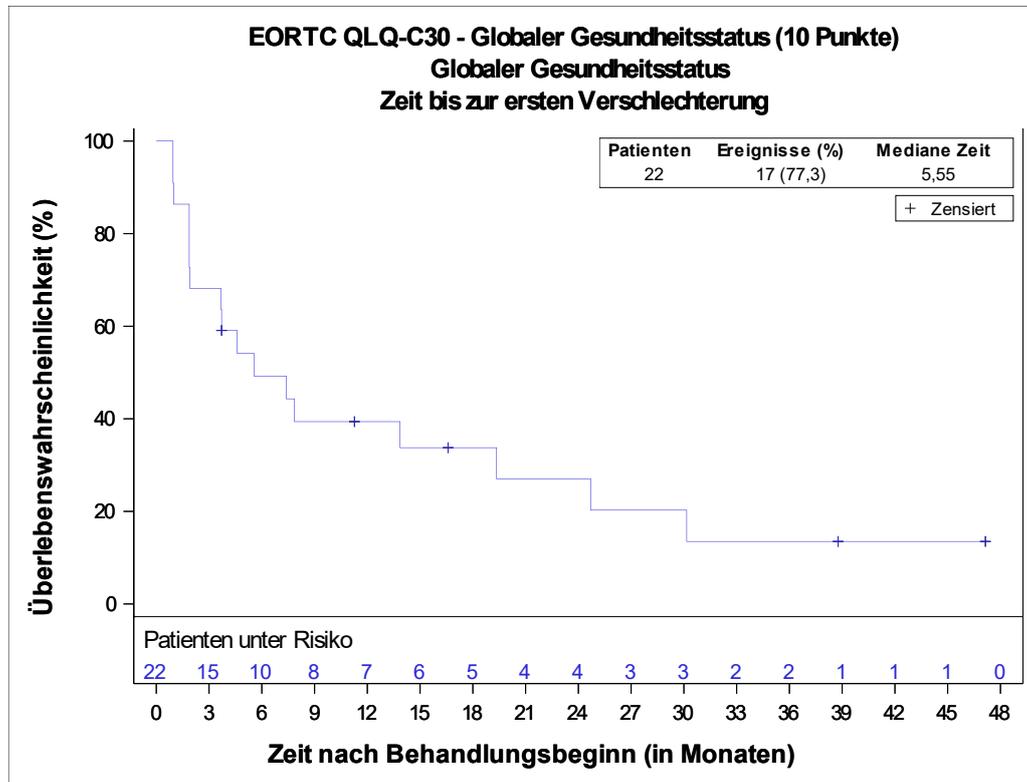
Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfaql2_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Abbildung 114: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbql2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 115: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	6 (28,6)	11 (52,4)	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (21,4)	7 (50,0)	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	6 (30,0)	9 (45,0)	5 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	5 (26,3)	11 (57,9)	3 (15,8)
Zyklus 11 Tag 1	1 (6,3)	12 (75,0)	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	9 (81,8)	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	7 (63,6)	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	1 (9,1)	9 (81,8)	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
Zyklus 34 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

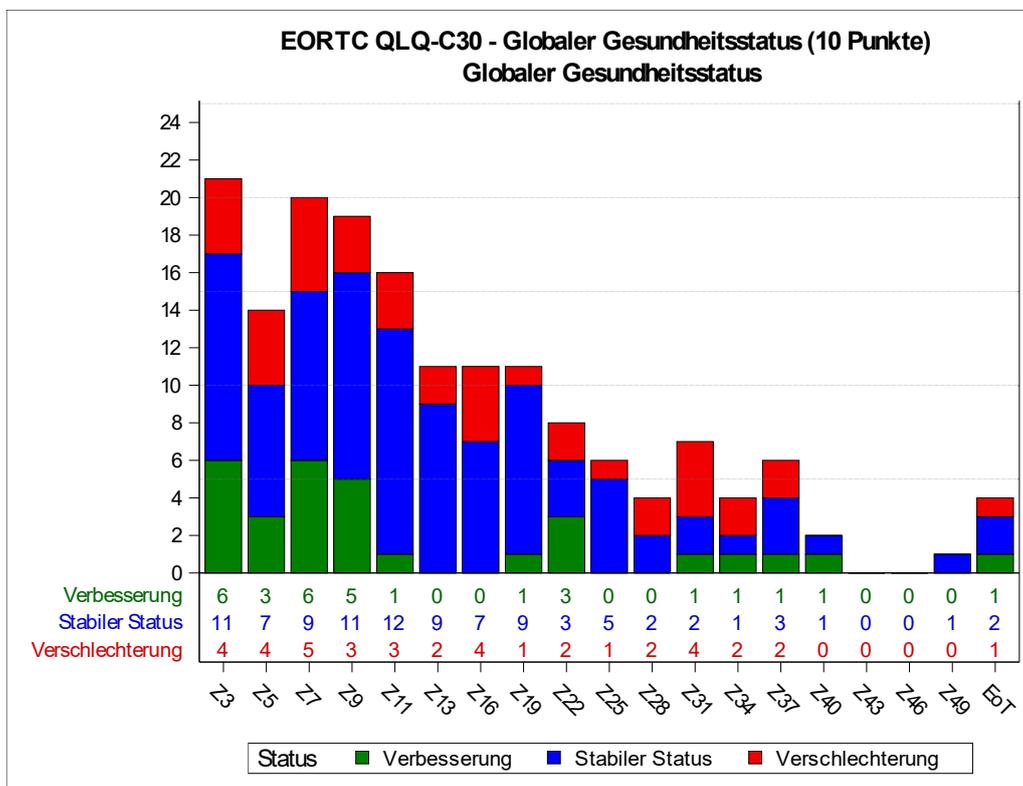
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfql2_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 116: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfql2bc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 117: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	76,5 (14,23)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	0,20
[95%-KI] ^c	[-5,84, 6,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	-1,51
[95%-KI] ^c	[-8,87, 5,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-0,51
[95%-KI] ^c	[-6,68, 5,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	0,98
[95%-KI] ^c	[-5,34, 7,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-3,24
[95%-KI] ^c	[-10,13, 3,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-1,28
[95%-KI] ^c	[-9,58, 7,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-6,95
[95%-KI] ^c	[-15,27, 1,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	3,52
[95%-KI] ^c	[-4,79, 11,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	1,71

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-8,04, 11,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,13
[95%-KI] ^c	[-12,36, 10,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-7,13
[95%-KI] ^c	[-20,94, 6,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-6,24
[95%-KI] ^c	[-16,68, 4,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-2,25
[95%-KI] ^c	[-16,16, 11,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,41
[95%-KI] ^c	[-9,82, 12,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,40
[95%-KI] ^c	[-12,07, 26,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	8,83
[95%-KI] ^c	[-18,68, 36,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,07
[95%-KI] ^c	[-17,24, 11,10]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

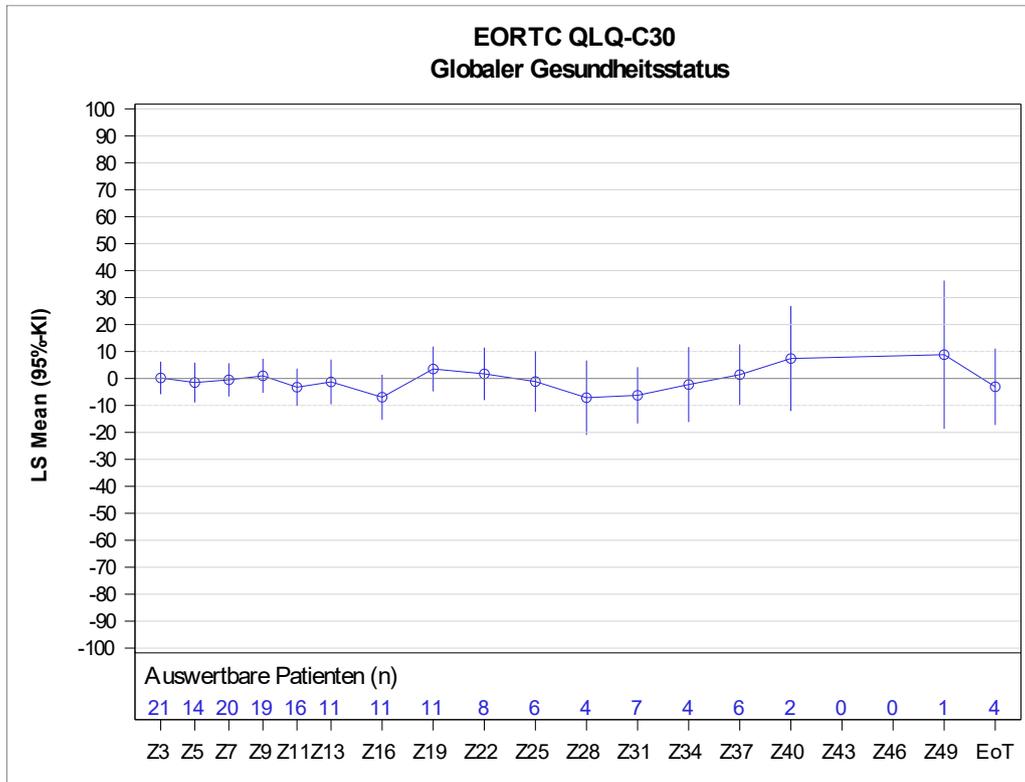
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfql2rm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 118: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfql2lp_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 119: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	76,5 (14,23)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	77,8 (16,94)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,8 (14,65)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (28,6)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	77,4 (16,48)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-1,2 (15,28)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (21,4)
Stabiler Status	7 (50,0)
Verschlechterung	4 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	77,5 (19,33)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-95,8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	0,0 (16,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 25,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (30,0)
Stabiler Status	9 (45,0)
Verschlechterung	5 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	79,8 (20,66)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	1,3 (14,24)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (26,3)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	3 (15,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	79,2 (16,39)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	70,8-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	-3,6 (11,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (6,3)
Stabiler Status	12 (75,0)
Verschlechterung	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	80,3 (11,94)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-1,5 (8,99)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	9 (81,8)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	76,5 (16,59)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-7,6 (13,15)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 8,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	86,4 (10,05)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	3,0 (8,56)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	9 (81,8)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	85,4 (22,60)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	1,0 (19,13)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 25,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	80,6 (8,61)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 91,7)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-1,4 (9,74)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	79,2 (10,76)
Median (min; max)	79,2 (66,7; 91,7)
Q1-Q3	70,8-87,5
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-12,5 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-16,7--0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	78,6 (18,54)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-7,1 (13,11)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	2 (28,6)
Verschlechterung	4 (57,1)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	87,5 (8,33)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (15,96)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	81,9 (13,35)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	1,4 (18,57)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (0,00)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	91,7 (NE)
Median (min; max)	91,7 (91,7; 91,7)
Q1-Q3	91,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	81,0 (12,47)
Median (min; max)	83,3 (58,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-1,2 (17,63)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	73,6 (13,35)
Median (min; max)	79,2 (50,0; 83,3)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (14,59)
Median (min; max)	-12,5 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	3 (50,0)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	78,3 (7,45)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 83,3)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (14,91)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	3 (60,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	77,8 (4,81)
Median (min; max)	75,0 (75,0; 83,3)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-8,3 (8,33)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	62,5 (25,00)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 83,3)
Q1-Q3	41,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /ililly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas

Output Location: /ililly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqc30sm2_tc11_eff.rtf

Data Location: /ililly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

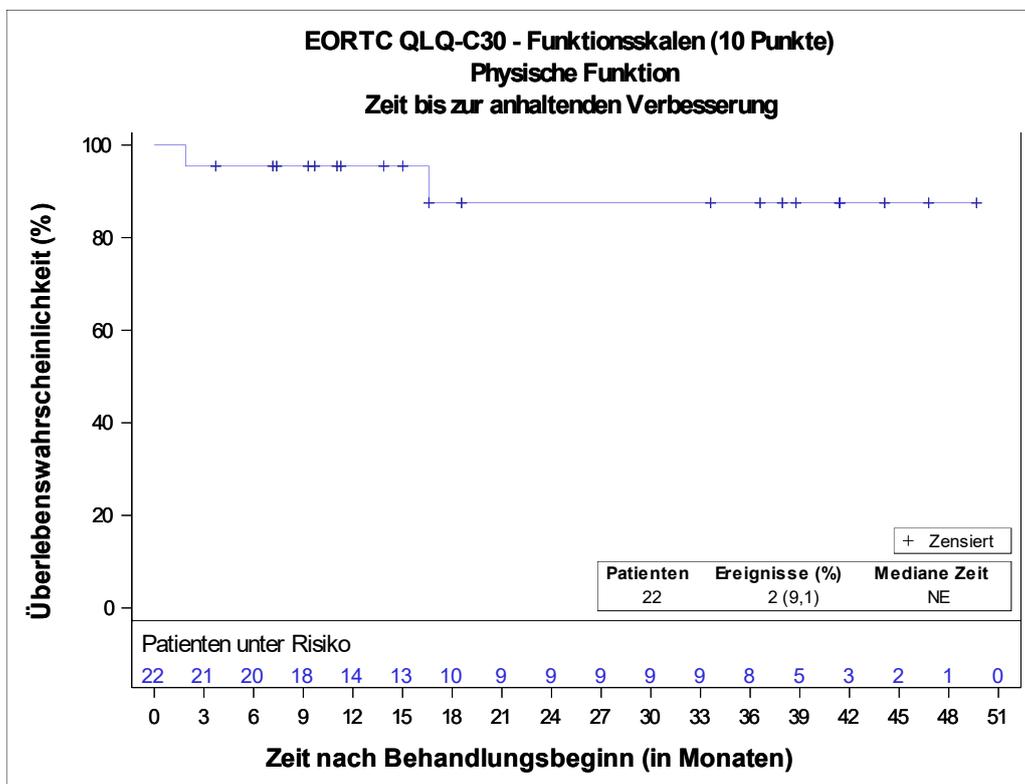
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 120: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,42; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftdpf2_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 121: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

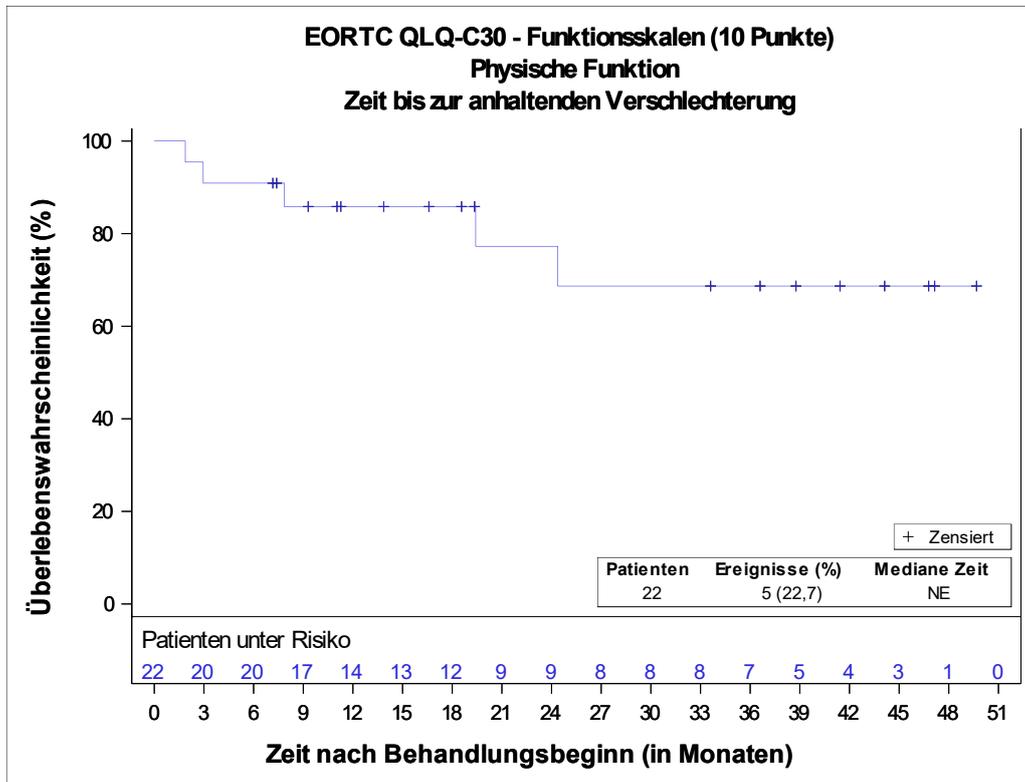
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdapf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 122: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbpf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

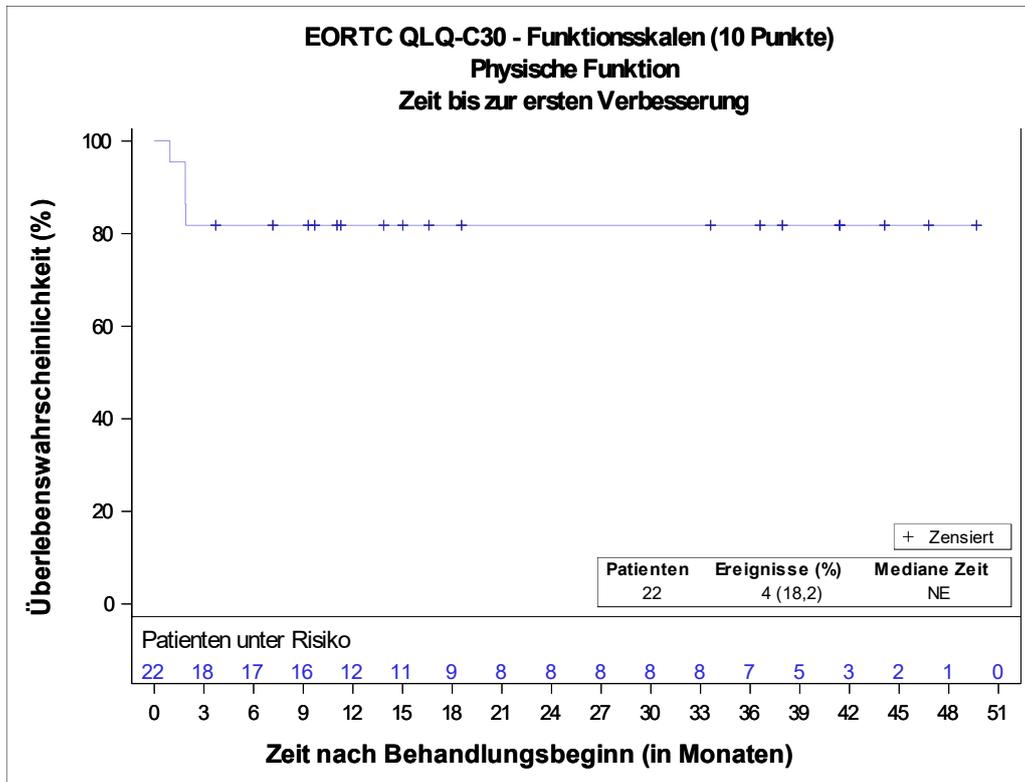
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 123: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	6,46 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfpf2_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 124: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

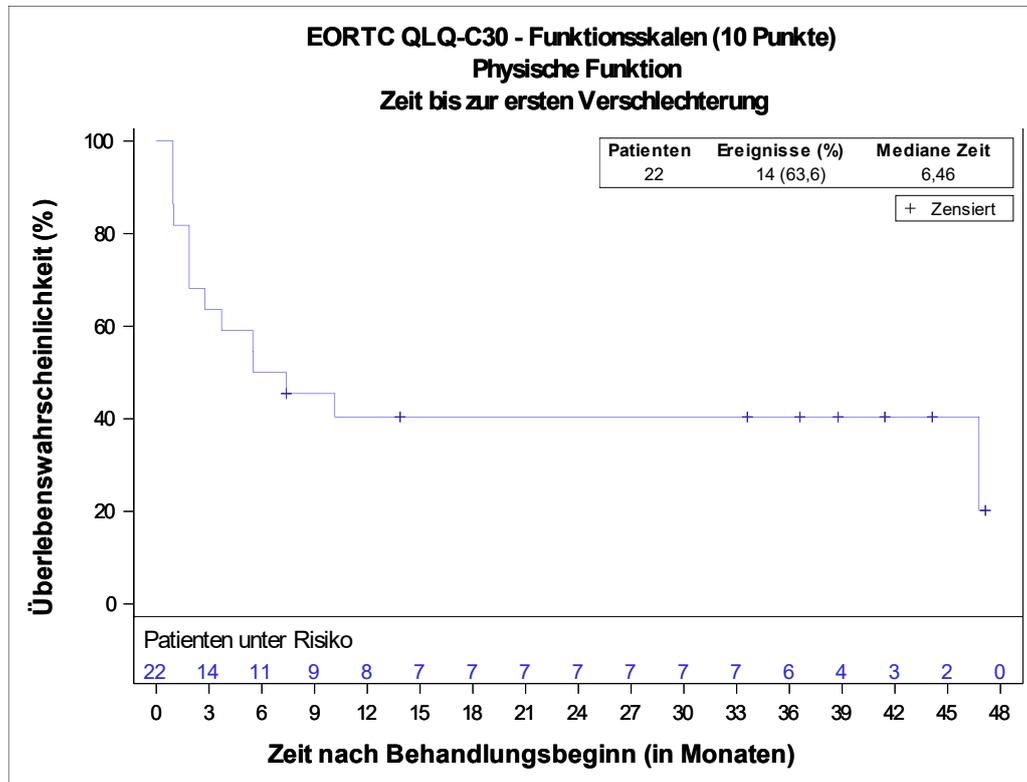
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfapf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 125: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbpf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 126: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (19,0)	13 (61,9)	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	2 (14,3)	10 (71,4)	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	2 (10,0)	14 (70,0)	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (15,8)	11 (57,9)	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (6,3)	10 (62,5)	5 (31,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (9,1)	8 (72,7)	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	8 (72,7)	3 (27,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (18,2)	9 (81,8)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

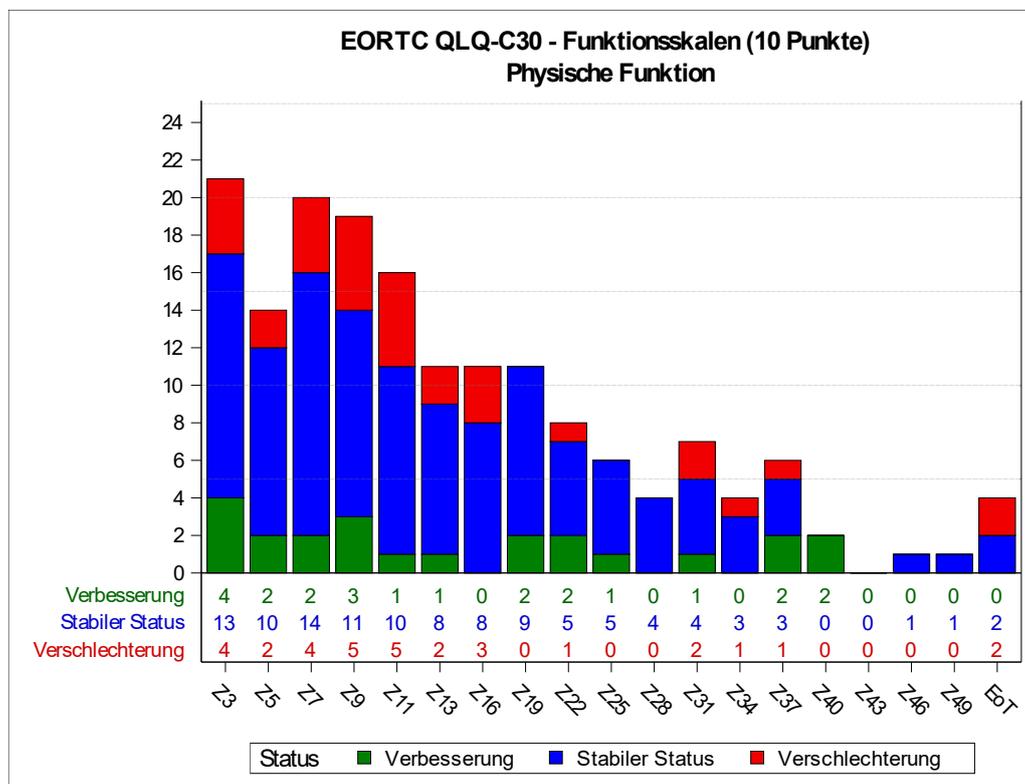
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqpf2_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 127: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqpf2bc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 128: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	88,8 (14,01)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-0,92
[95%-KI] ^c	[-6,27, 4,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	-0,38
[95%-KI] ^c	[-6,92, 6,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-0,65
[95%-KI] ^c	[-6,13, 4,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-5,32
[95%-KI] ^c	[-10,95, 0,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-4,51
[95%-KI] ^c	[-10,64, 1,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-2,00
[95%-KI] ^c	[-9,39, 5,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-3,92
[95%-KI] ^c	[-11,31, 3,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	2,24
[95%-KI] ^c	[-5,15, 9,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	2,09

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-6,57, 10,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,30
[95%-KI] ^c	[-5,69, 14,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,94
[95%-KI] ^c	[-9,36, 15,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,97
[95%-KI] ^c	[-14,25, 4,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,24
[95%-KI] ^c	[-13,49, 11,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,08
[95%-KI] ^c	[-7,91, 12,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	20,36
[95%-KI] ^c	[2,81, 37,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	1,55
[95%-KI] ^c	[-22,96, 26,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	1,55
[95%-KI] ^c	[-22,96, 26,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-19,07
[95%-KI] ^c	[-31,54, -6,60]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

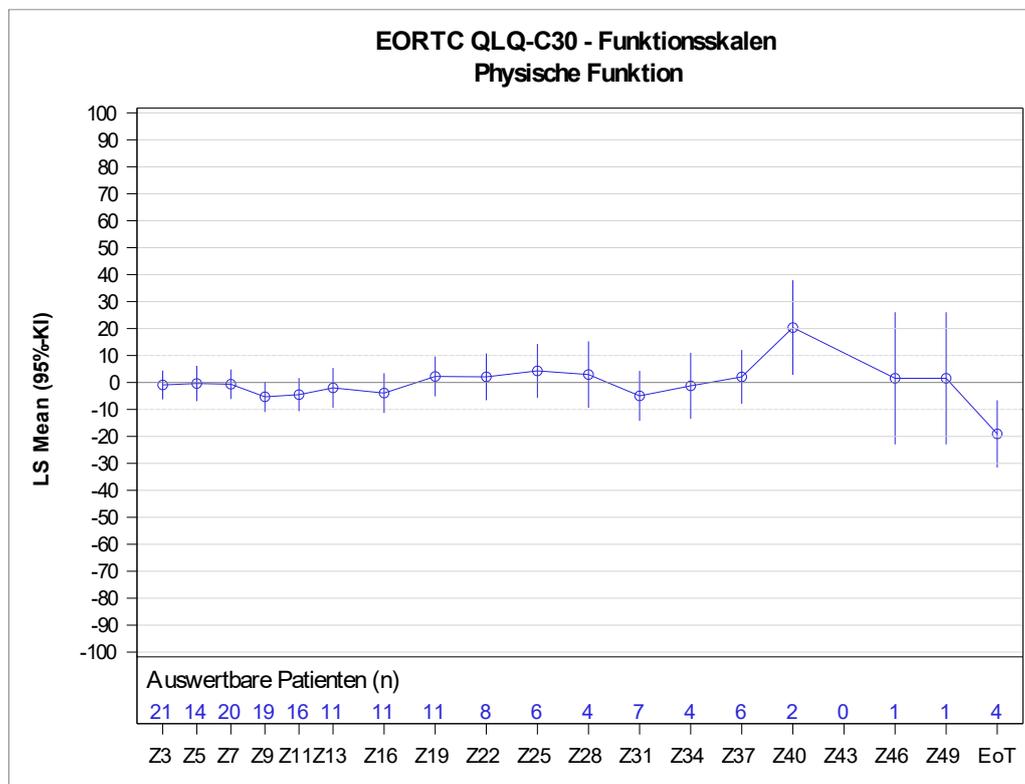
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqpf2rm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqpf2lp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 130: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	88,8 (14,01)
Median (min; max)	93,3 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	87,8 (16,97)
Median (min; max)	93,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-0,5 (11,27)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (19,0)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	91,0 (8,52)
Median (min; max)	90,0 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-0,5 (10,93)
Median (min; max)	-3,3 (-13,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (14,3)
Stabiler Status	10 (71,4)
Verschlechterung	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	88,7 (13,70)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	-0,3 (11,94)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 33,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (10,0)
Stabiler Status	14 (70,0)
Verschlechterung	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	83,5 (24,18)
Median (min; max)	93,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-4,9 (16,31)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 20,0)
Q1-Q3	-13,3-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	88,8 (13,05)
Median (min; max)	90,0 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	-5,0 (10,75)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	-13,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (6,3)
Stabiler Status	10 (62,5)
Verschlechterung	5 (31,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	90,9 (13,09)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-2,4 (10,44)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 13,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	88,5 (14,33)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-4,2 (11,65)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 6,7)
Q1-Q3	-13,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	95,2 (8,48)
Median (min; max)	100,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	1,8 (8,48)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	9 (81,8)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	95,0 (11,68)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	96,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	1,7 (12,22)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	-3,3-10,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	94,4 (6,55)
Median (min; max)	96,7 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	4,4 (11,67)
Median (min; max)	0,0 (-6,7; 26,7)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	1,7 (3,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 6,7)
Q1-Q3	0,0-3,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	89,5 (14,33)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-5,7 (13,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	-20,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	91,7 (12,62)
Median (min; max)	96,7 (73,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-1,7 (8,39)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 6,7)
Q1-Q3	-6,7-3,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	92,2 (13,61)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	2,2 (20,07)
Median (min; max)	3,3 (-33,3; 26,7)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	96,7 (4,71)
Median (min; max)	96,7 (93,3; 100,0)
Q1-Q3	93,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	23,3 (14,14)
Median (min; max)	23,3 (13,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	13,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	89,5 (14,33)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-1,0 (16,52)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 26,7)
Q1-Q3	-13,3-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	92,2 (6,55)
Median (min; max)	90,0 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	1,1 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	88,0 (12,82)
Median (min; max)	93,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	1,3 (16,60)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 26,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (10,18)
Median (min; max)	86,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-8,9 (7,70)
Median (min; max)	-13,3 (-13,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-13,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	60,0 (41,10)
Median (min; max)	76,7 (0,0; 86,7)
Q1-Q3	33,3-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-16,7 (20,73)
Median (min; max)	-10,0 (-46,7; 0,0)
Q1-Q3	-30,0--3,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqpf2sm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 131: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	22 (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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

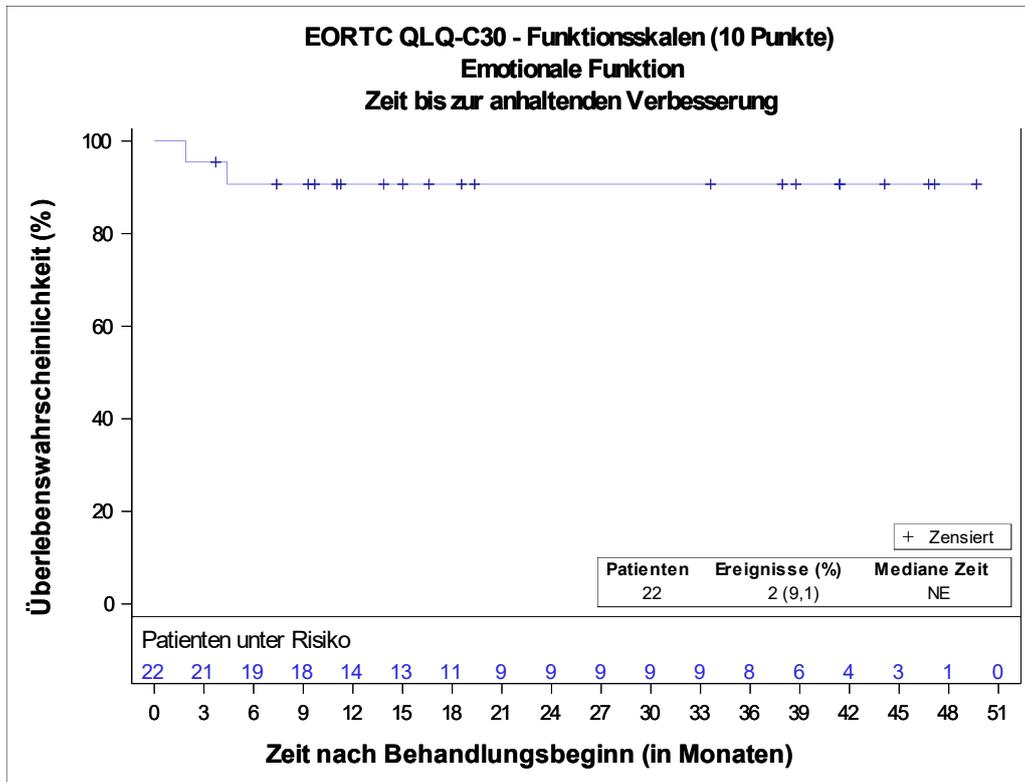
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfttdef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 132: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

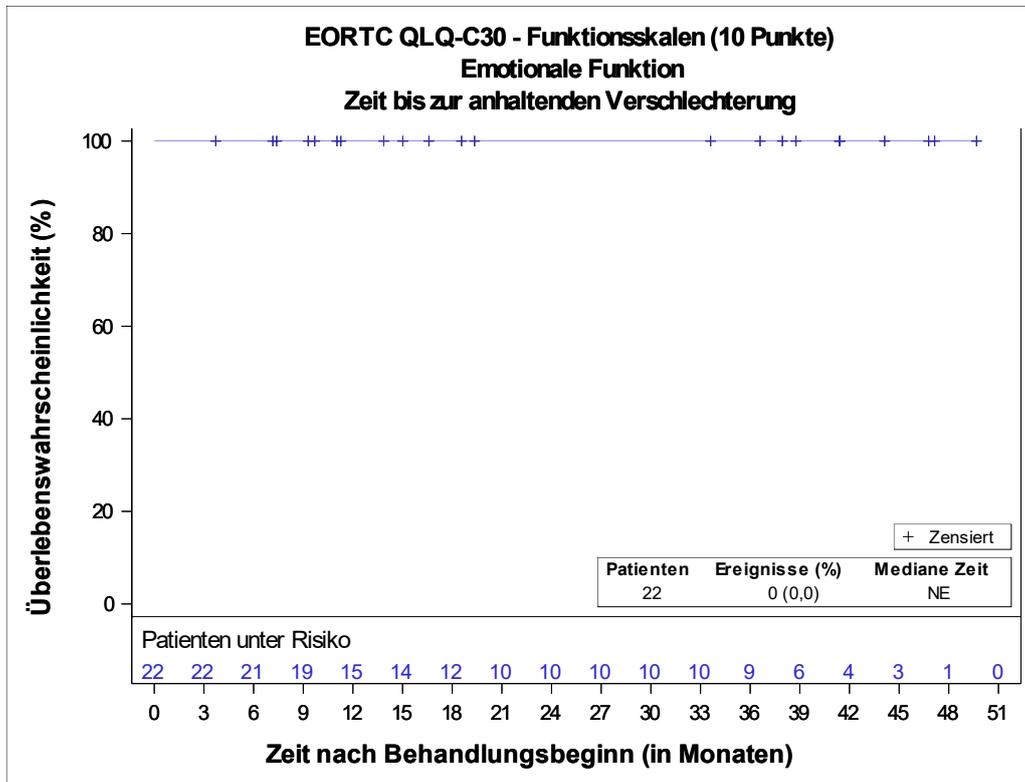
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdaef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 133: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 134: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (36,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	14 (63,6)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [4,40; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,83 [3,71; 46,78]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

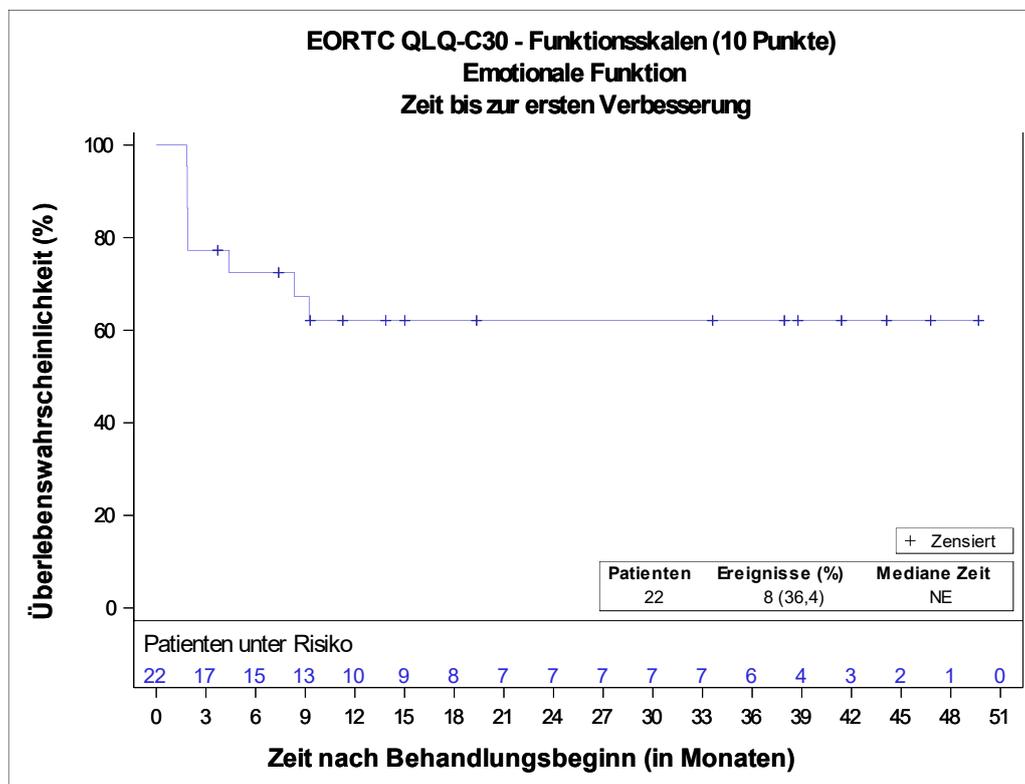
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/chr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 135: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

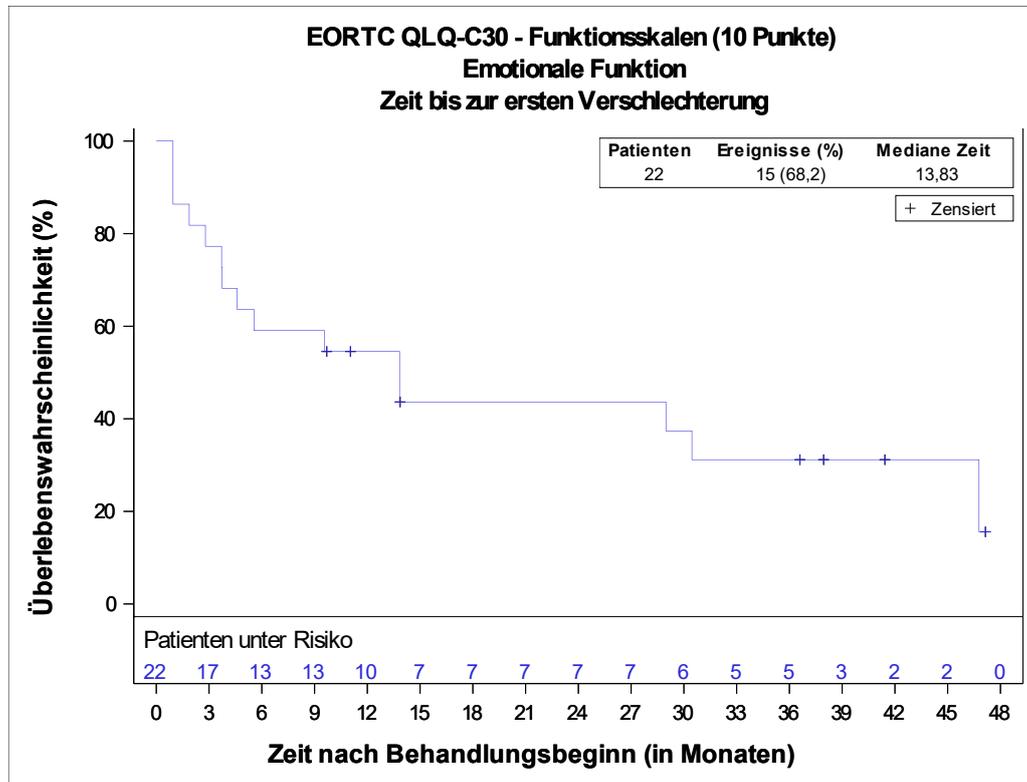
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfaef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 136: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 137: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (23,8)	15 (71,4)	1 (4,8)
Zyklus 5 Tag 1	4 (28,6)	7 (50,0)	3 (21,4)
Zyklus 7 Tag 1	5 (25,0)	13 (65,0)	2 (10,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (10,5)	16 (84,2)	1 (5,3)
Zyklus 11 Tag 1	2 (12,5)	12 (75,0)	2 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	1 (9,1)	8 (72,7)	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

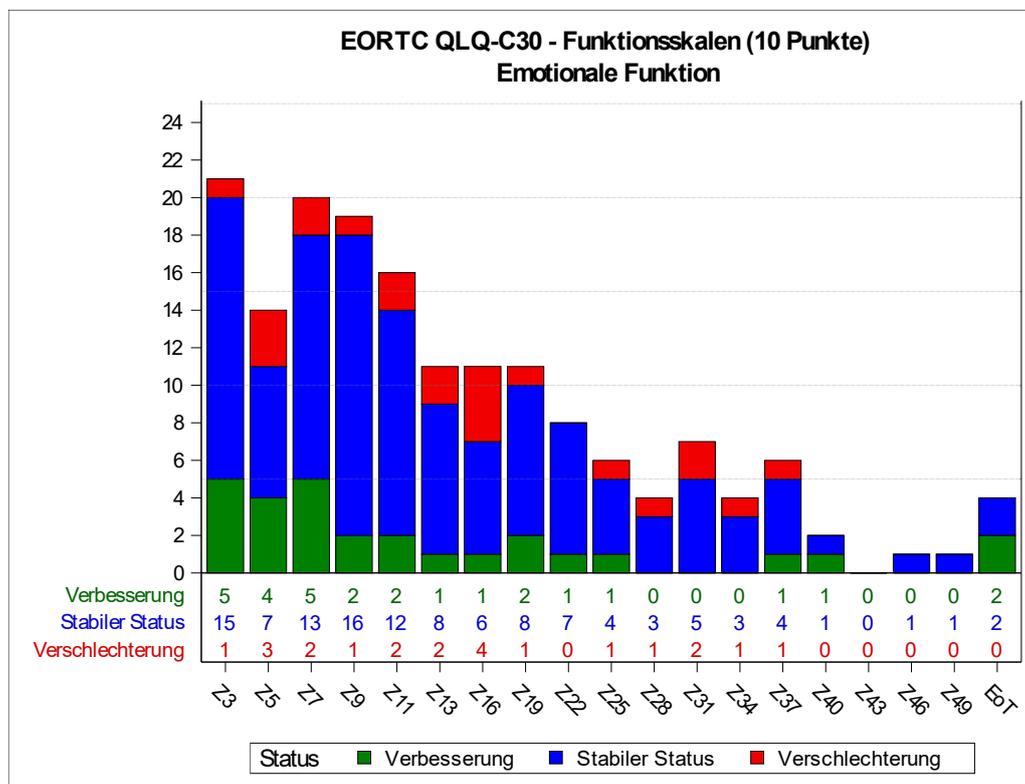
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfef_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 138: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqefbc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 139: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	82,6 (20,56)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	5,16
[95%-KI] ^c	[-1,13, 11,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	3,00
[95%-KI] ^c	[-4,67, 10,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	5,68
[95%-KI] ^c	[-0,75, 12,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-1,05
[95%-KI] ^c	[-7,63, 5,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	2,79
[95%-KI] ^c	[-4,40, 9,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-1,12
[95%-KI] ^c	[-9,81, 7,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-1,63
[95%-KI] ^c	[-10,31, 7,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	7,63
[95%-KI] ^c	[-1,02, 16,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	8,44

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-1,71, 18,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,21
[95%-KI] ^c	[-10,56, 12,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,23
[95%-KI] ^c	[-15,58, 13,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-1,09
[95%-KI] ^c	[-11,96, 9,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	4,41
[95%-KI] ^c	[-9,99, 18,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,79
[95%-KI] ^c	[-9,92, 13,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	12,01
[95%-KI] ^c	[-8,29, 32,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	12,01
[95%-KI] ^c	[-16,69, 40,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	12,01
[95%-KI] ^c	[-16,69, 40,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,26
[95%-KI] ^c	[-18,90, 10,38]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

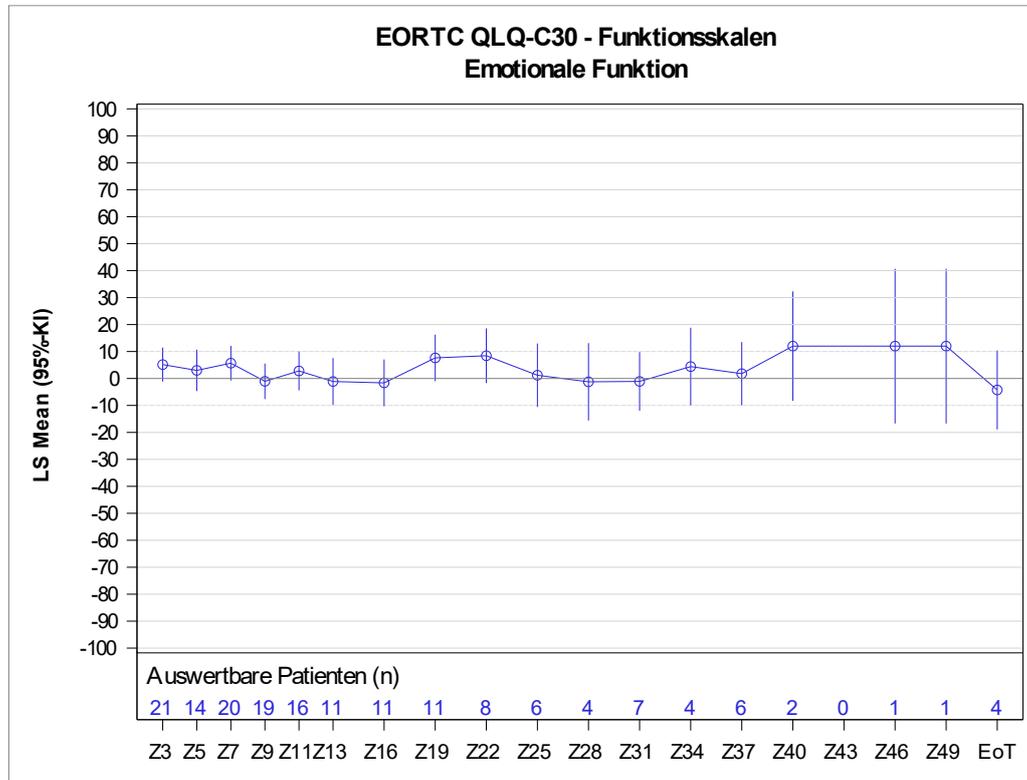
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqefrm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 140: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqeflp_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 141: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	82,6 (20,56)
Median (min; max)	91,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	90,1 (16,59)
Median (min; max)	100,0 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	7,9 (14,78)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	15 (71,4)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	88,7 (11,61)
Median (min; max)	91,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	4,2 (20,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 58,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	7 (50,0)
Verschlechterung	3 (21,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	91,3 (11,93)
Median (min; max)	91,7 (58,3; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	7,1 (22,34)
Median (min; max)	4,2 (-33,3; 75,0)
Q1-Q3	-4,2-12,5
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (25,0)
Stabiler Status	13 (65,0)
Verschlechterung	2 (10,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	85,5 (20,57)
Median (min; max)	91,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-1,8 (16,10)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (10,5)
Stabiler Status	16 (84,2)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	90,5 (12,63)
Median (min; max)	91,7 (55,6; 100,0)
Q1-Q3	87,5-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	-0,2 (12,19)
Median (min; max)	0,0 (-27,8; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (12,5)
Stabiler Status	12 (75,0)
Verschlechterung	2 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	87,1 (24,82)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-5,3 (22,13)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	86,4 (18,74)
Median (min; max)	100,0 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-5,3 (16,78)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	93,2 (8,99)
Median (min; max)	100,0 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	9,1 (23,70)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 75,0)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	93,8 (9,71)
Median (min; max)	100,0 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	87,5-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	10,4 (26,63)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 75,0)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	84,7 (9,74)
Median (min; max)	83,3 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	6,9 (30,01)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	85,4 (12,50)
Median (min; max)	83,3 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-2,1 (10,49)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-4,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	86,9 (11,64)
Median (min; max)	91,7 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (9,45)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	93,8 (7,98)
Median (min; max)	95,8 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	87,5-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-2,1 (10,49)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-4,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	88,9 (14,59)
Median (min; max)	95,8 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	91,7 (12,73)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	1,2 (8,91)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	6 (85,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	83,3 (10,54)
Median (min; max)	79,2 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (12,55)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	91,7 (10,21)
Median (min; max)	91,7 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	1,7 (3,73)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	86,1 (12,73)
Median (min; max)	83,3 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-8,3 (16,67)
Median (min; max)	-8,3 (-25,0; 8,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-25,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	75,0 (NE)
Median (min; max)	75,0 (75,0; 75,0)
Q1-Q3	75,0-75,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	75,0 (21,52)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	10,4 (7,98)
Median (min; max)	12,5 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	4,2-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqefsm2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

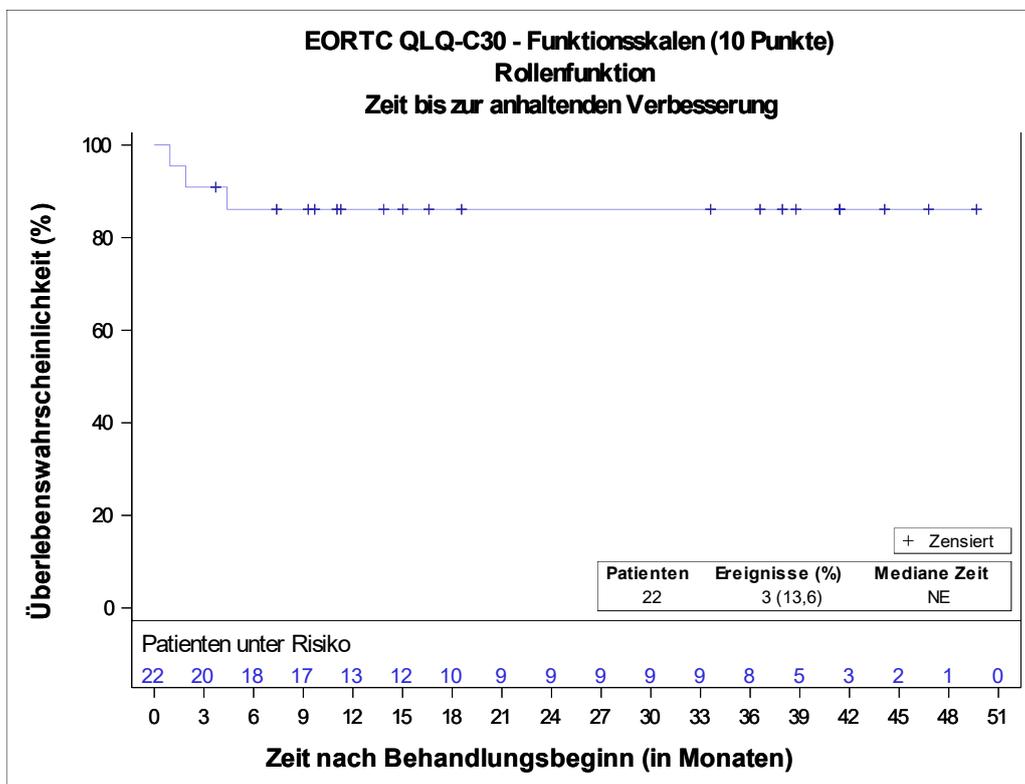
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 142: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftdrf2_10p_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Abbildung 143: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

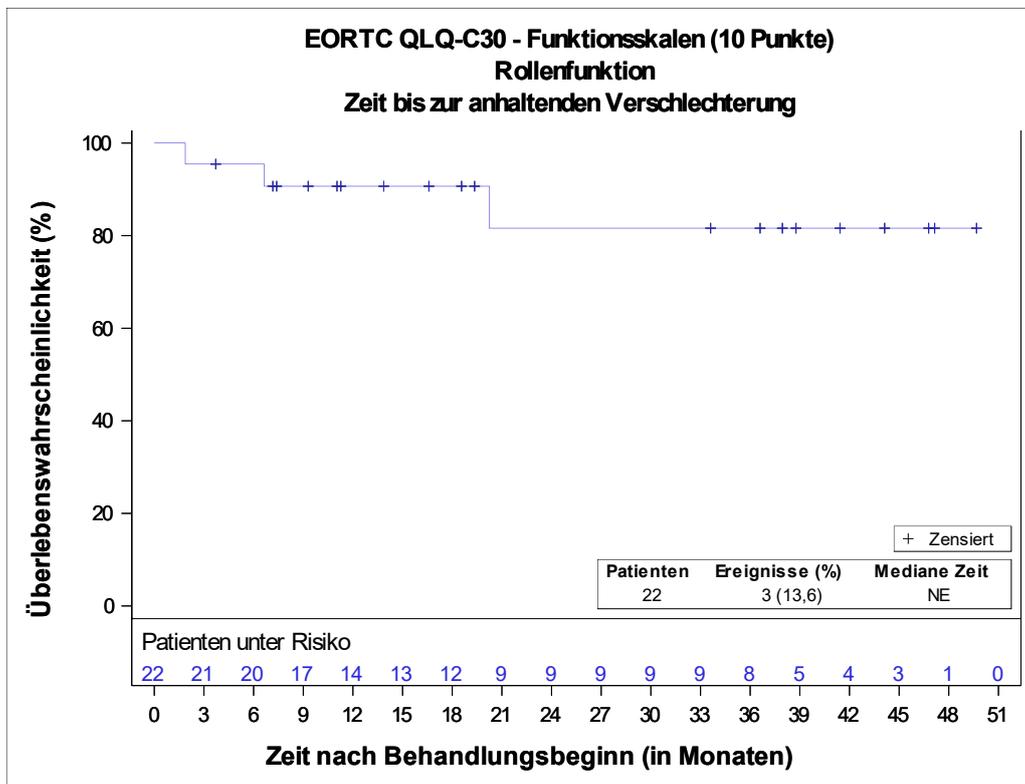
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdarf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 144: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbrf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 145: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (27,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	16 (72,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [4,40; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,23 [1,87; 38,67]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

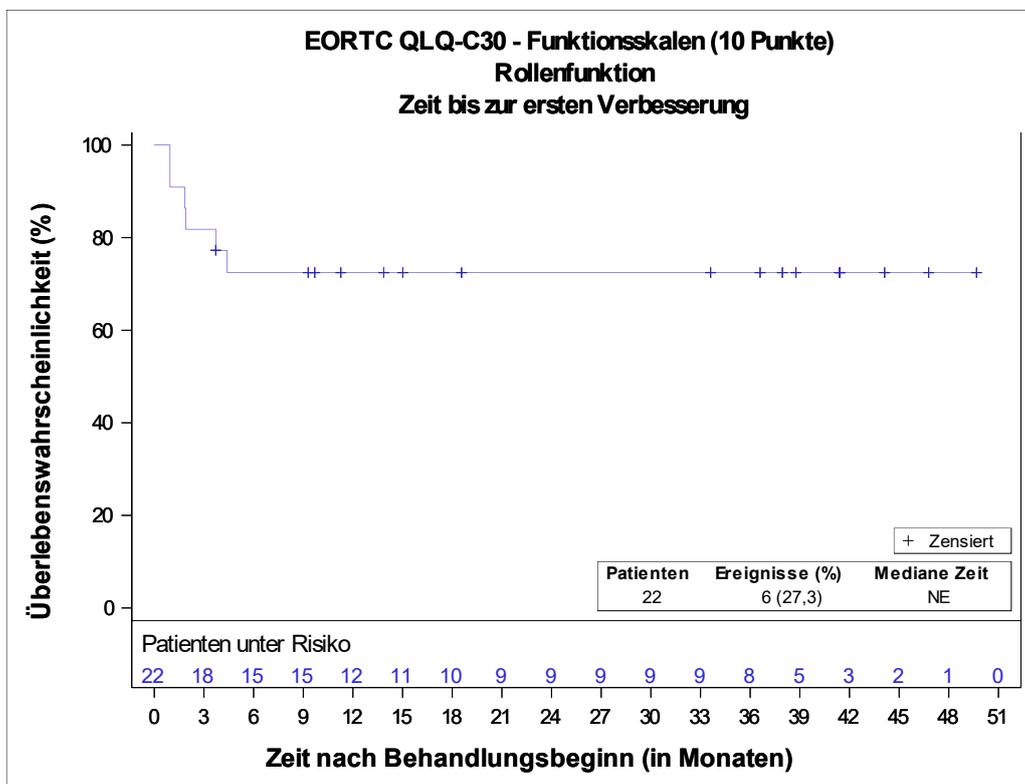
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfrf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 146: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

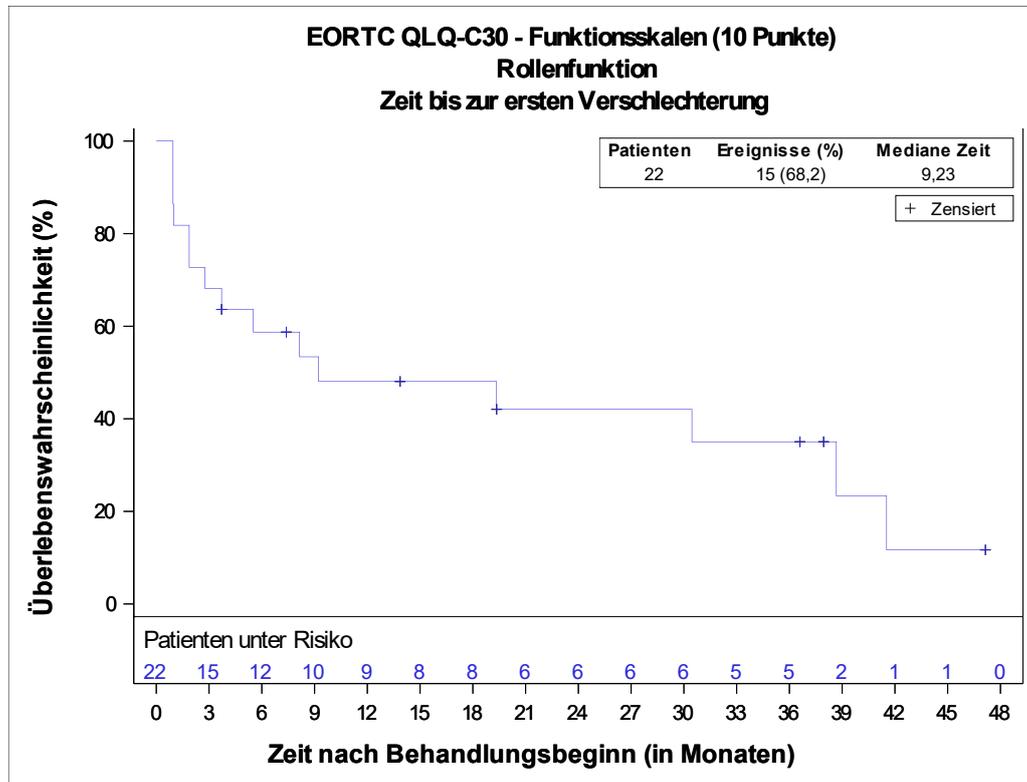
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfarf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 147: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbrf2_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 148: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (19,0)	13 (61,9)	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (28,6)	8 (57,1)	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	5 (25,0)	11 (55,0)	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (15,8)	9 (47,4)	7 (36,8)
Zyklus 11 Tag 1	1 (6,3)	12 (75,0)	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (18,2)	9 (81,8)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	0 (0,0)	6 (85,7)	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

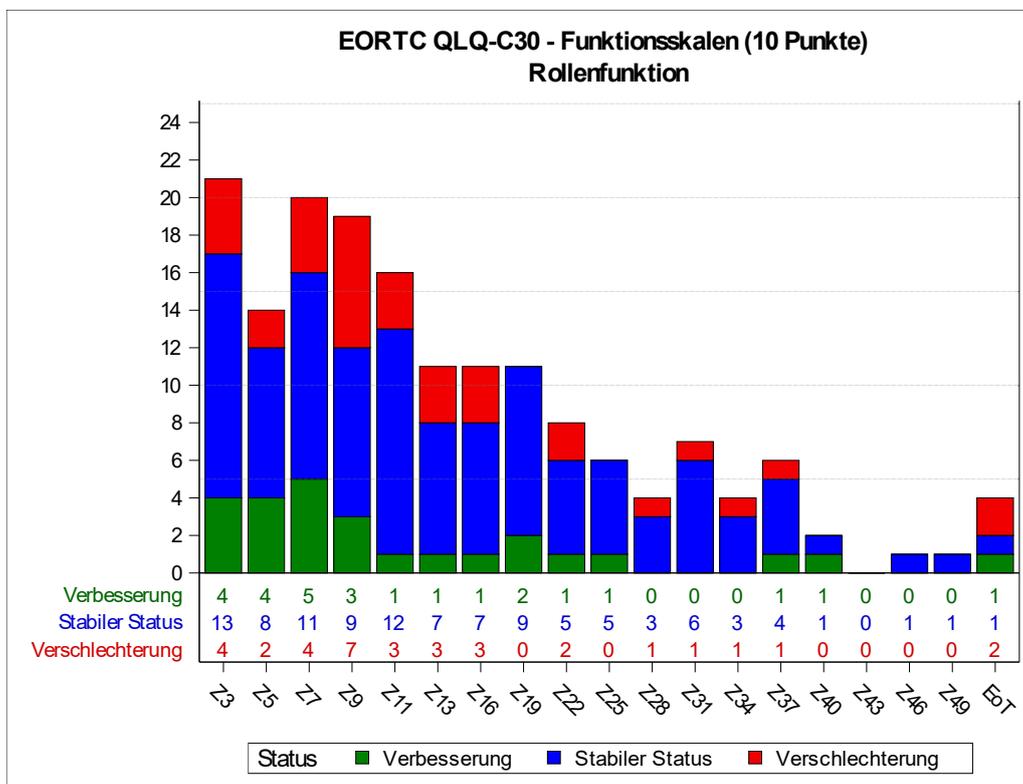
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfrf2_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 149: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfrf2bc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 150: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	84,1 (26,96)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-1,36
[95%-KI] ^c	[-9,14, 6,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	5,24
[95%-KI] ^c	[-4,23, 14,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	0,09
[95%-KI] ^c	[-7,87, 8,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-7,61
[95%-KI] ^c	[-15,77, 0,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	0,95
[95%-KI] ^c	[-7,94, 9,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-2,02
[95%-KI] ^c	[-12,72, 8,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-3,53
[95%-KI] ^c	[-14,23, 7,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	8,59
[95%-KI] ^c	[-2,11, 19,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	1,57

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-10,99, 14,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,88
[95%-KI] ^c	[-6,59, 22,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,94
[95%-KI] ^c	[-15,83, 19,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	1,35
[95%-KI] ^c	[-12,12, 14,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,56
[95%-KI] ^c	[-28,33, 7,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,10
[95%-KI] ^c	[-9,37, 19,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	19,75
[95%-KI] ^c	[-5,51, 45,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	6,11
[95%-KI] ^c	[-29,36, 41,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	6,11
[95%-KI] ^c	[-29,36, 41,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-16,99
[95%-KI] ^c	[-34,83, 0,84]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

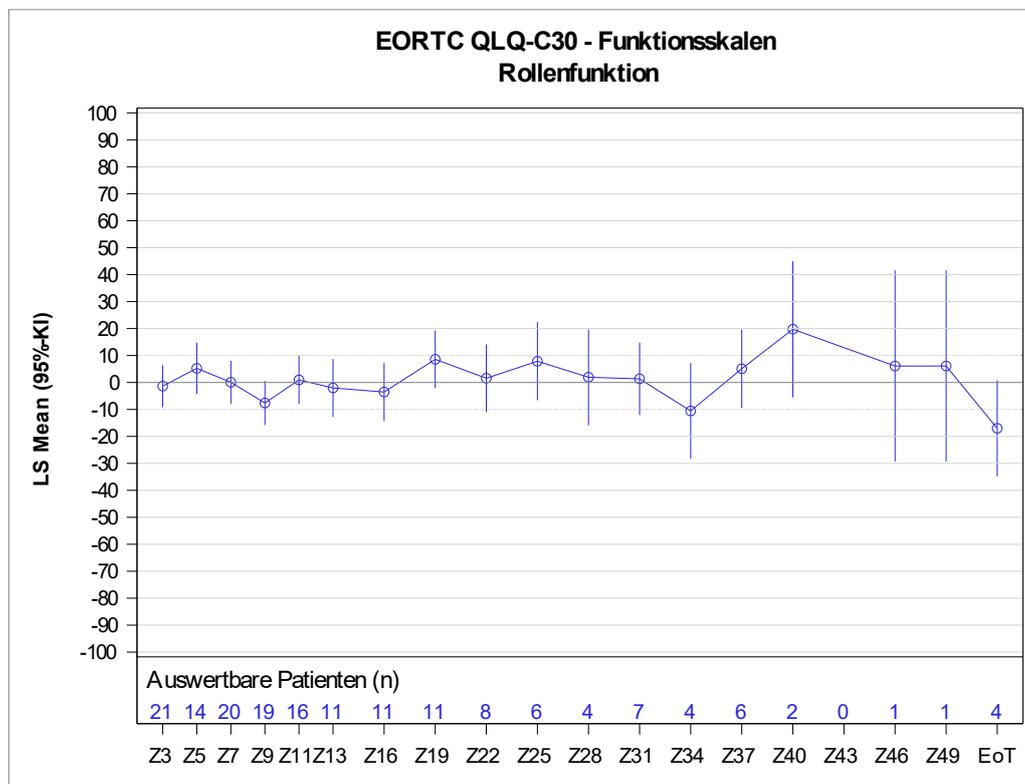
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqrf2rm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 151: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfrf2lp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 152: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	84,1 (26,96)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	85,7 (19,92)
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)	21
Mittelwert (STD)	2,4 (28,03)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (19,0)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	95,2 (13,76)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	4,8 (25,68)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	8 (57,1)
Verschlechterung	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	87,5 (24,11)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	3,3 (19,19)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (25,0)
Stabiler Status	11 (55,0)
Verschlechterung	4 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	79,8 (31,71)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-4,4 (25,36)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	7 (36,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	92,7 (14,87)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	-2,1 (13,44)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (6,3)
Stabiler Status	12 (75,0)
Verschlechterung	3 (18,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	89,4 (18,67)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-4,5 (18,40)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	87,9 (18,40)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-6,1 (15,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	6,1 (13,48)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (18,2)
Stabiler Status	9 (81,8)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	93,8 (12,40)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	-2,1 (18,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	97,2 (6,80)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	8,3 (20,41)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	95,8 (8,33)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	95,2 (12,60)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (12,60)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (85,7)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	83,3 (33,33)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-16,7 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	94,4 (13,61)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	5,6 (32,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-66,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	95,2 (8,13)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (20,89)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	1 (14,3)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	86,1 (19,48)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (38,61)
Median (min; max)	-8,3 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	3 (50,0)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	96,7 (7,45)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	10,0 (22,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	77,8 (19,25)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-22,2 (19,25)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	66,7 (27,22)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (21,52)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-25,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	2 (50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfrf2sm2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 153: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (95,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [44,16; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

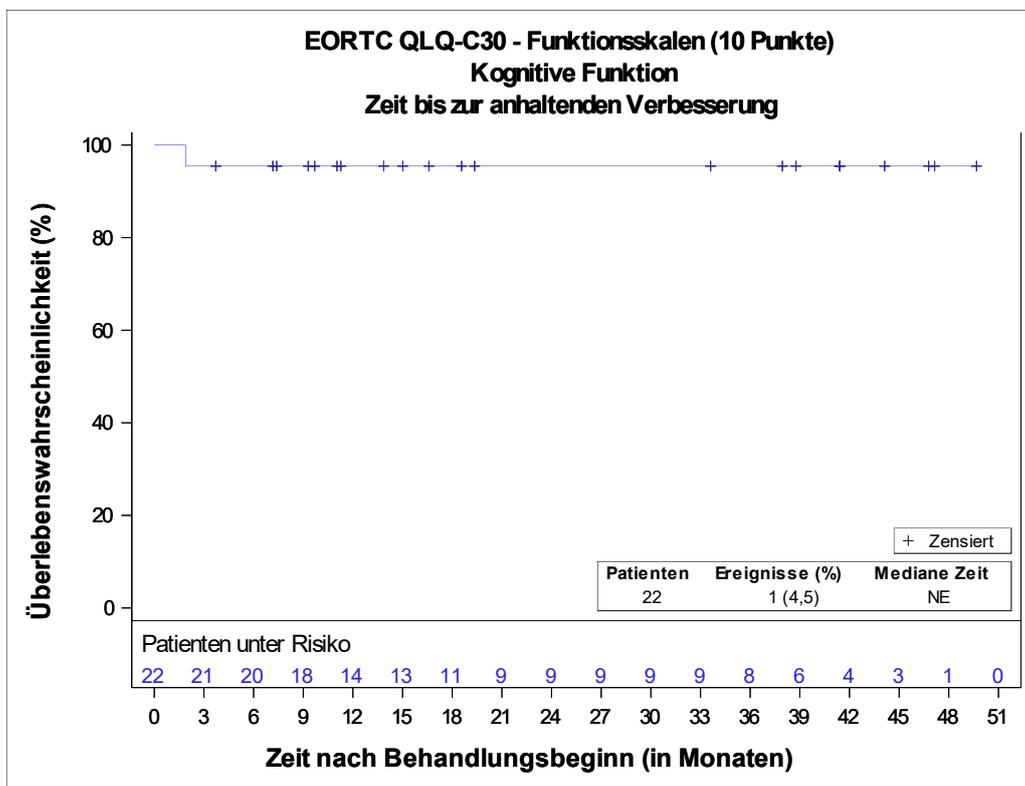
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftddef_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 154: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

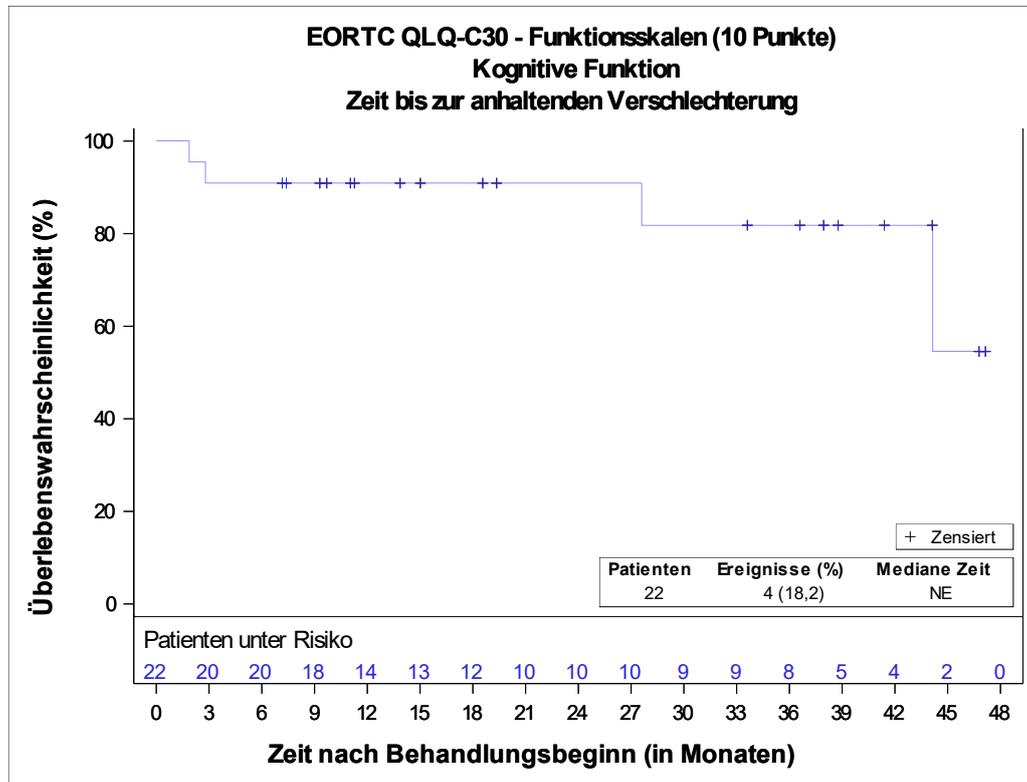
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc1l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdacf_10p_tc1l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 155: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbcf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 156: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,63 [1,87; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

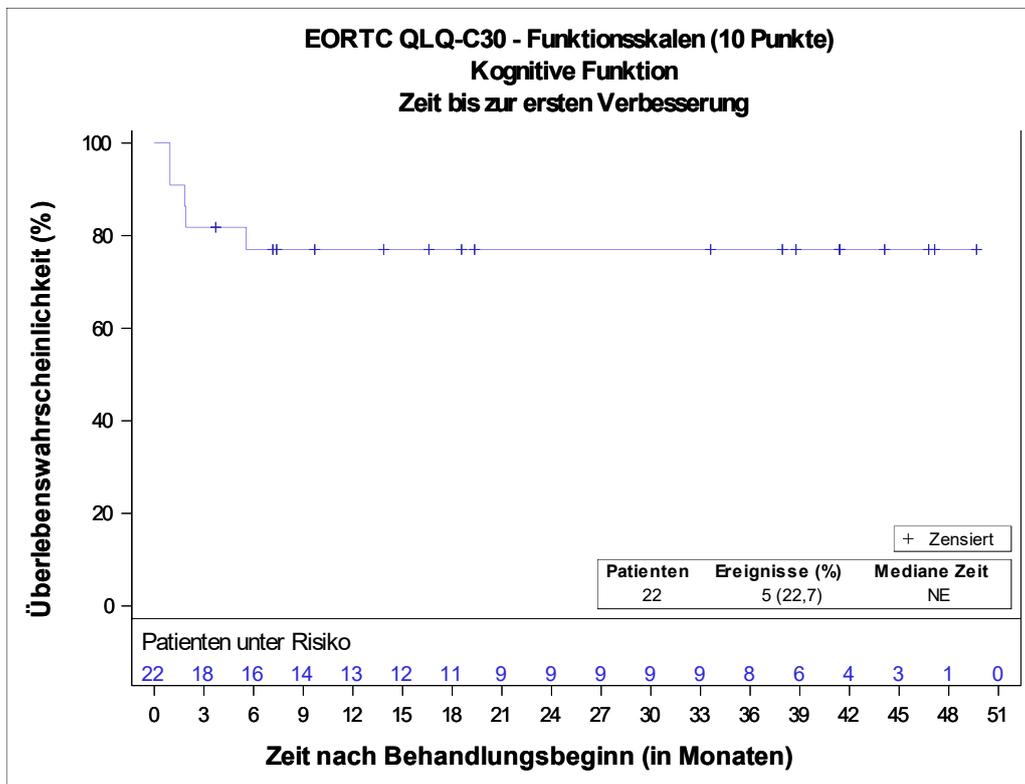
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 157: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

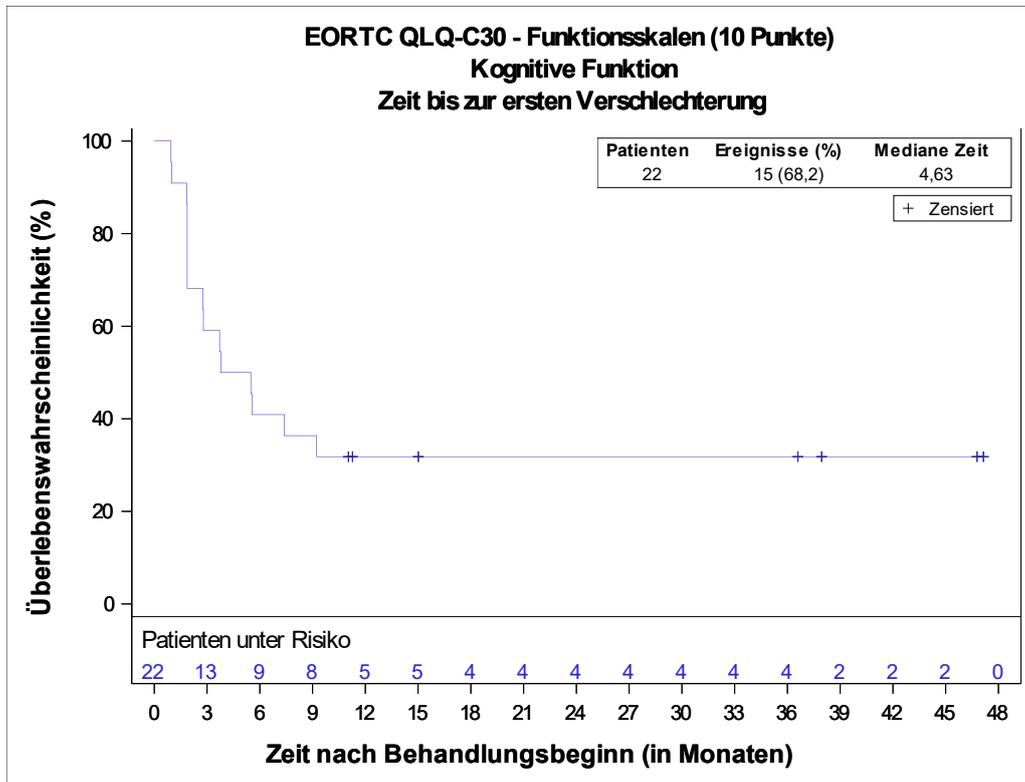
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfacf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 158: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbcf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 159: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (14,3)	13 (61,9)	5 (23,8)
Zyklus 5 Tag 1	3 (21,4)	6 (42,9)	5 (35,7)
Zyklus 7 Tag 1	3 (15,0)	12 (60,0)	5 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (5,3)	12 (63,2)	6 (31,6)
Zyklus 11 Tag 1	2 (12,5)	9 (56,3)	5 (31,3)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	8 (72,7)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	7 (63,6)	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)
Zyklus 22 Tag 1	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

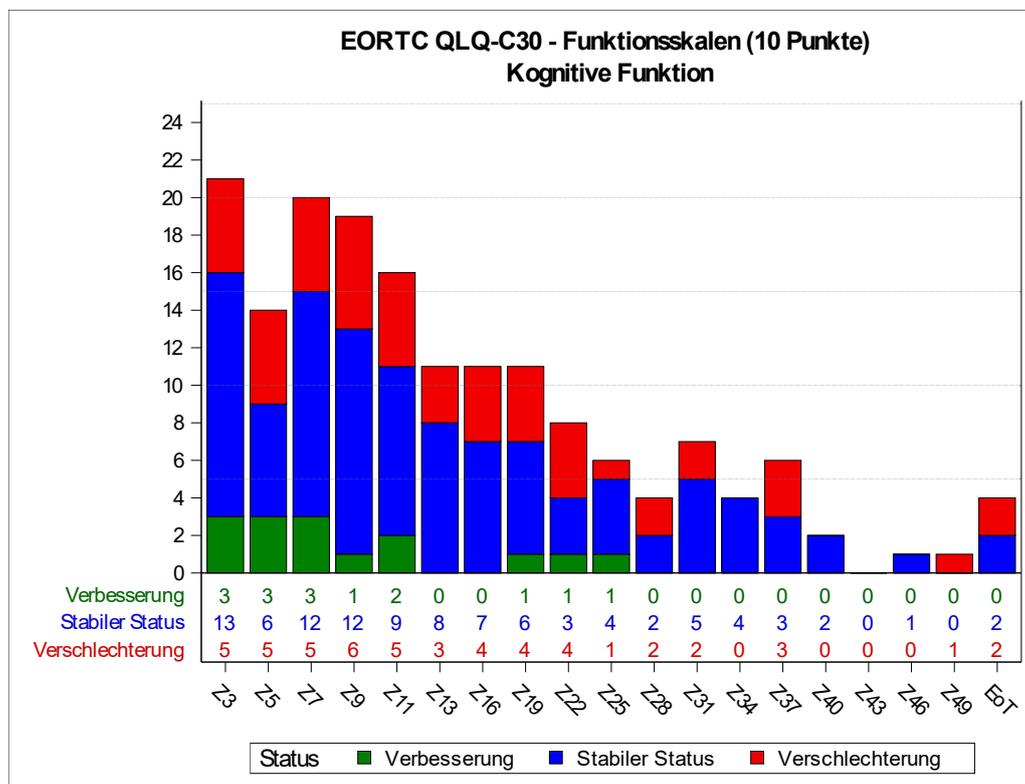
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfcf_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 160: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqc30bc_10p_tc11_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 161: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	89,4 (16,70)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-3,08
[95%-KI] ^c	[-12,09, 5,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	-6,83
[95%-KI] ^c	[-17,87, 4,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-3,43
[95%-KI] ^c	[-12,65, 5,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-9,07
[95%-KI] ^c	[-18,54, 0,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-6,78
[95%-KI] ^c	[-17,10, 3,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-6,27
[95%-KI] ^c	[-18,77, 6,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-7,79
[95%-KI] ^c	[-20,29, 4,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-5,68
[95%-KI] ^c	[-18,12, 6,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,08

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-20,71, 8,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,83
[95%-KI] ^c	[-14,08, 19,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-15,00
[95%-KI] ^c	[-35,63, 5,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-3,40
[95%-KI] ^c	[-18,99, 12,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,51
[95%-KI] ^c	[-17,13, 24,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-7,83
[95%-KI] ^c	[-24,66, 9,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,52
[95%-KI] ^c	[-22,70, 35,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,50
[95%-KI] ^c	[-46,77, 35,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-22,17
[95%-KI] ^c	[-63,44, 19,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,83
[95%-KI] ^c	[-31,46, 9,80]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

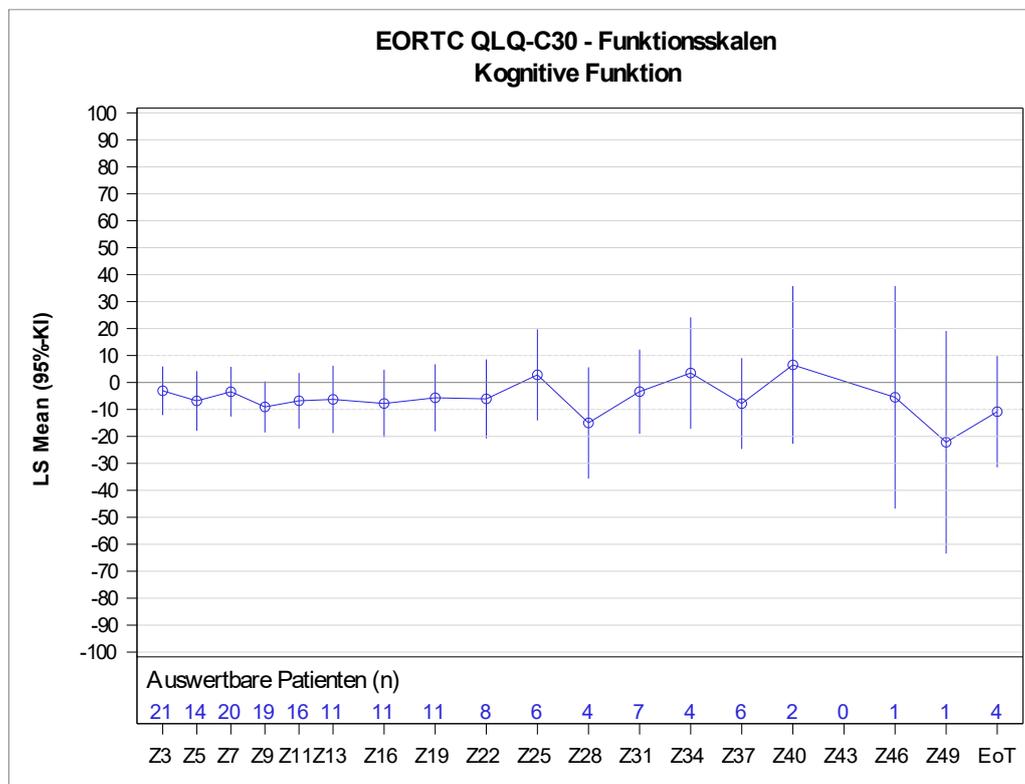
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcfm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 162: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 163: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	89,4 (16,70)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	87,3 (13,85)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-1,6 (13,85)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (14,3)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	5 (23,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-4,8 (32,31)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (21,4)
Stabiler Status	6 (42,9)
Verschlechterung	5 (35,7)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	87,5 (22,86)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	-3,3 (28,92)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,0)
Stabiler Status	12 (60,0)
Verschlechterung	5 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	82,5 (26,92)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-10,5 (24,98)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (5,3)
Stabiler Status	12 (63,2)
Verschlechterung	6 (31,6)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	84,4 (23,15)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	-7,3 (22,75)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (12,5)
Stabiler Status	9 (56,3)
Verschlechterung	5 (31,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	86,4 (24,52)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-10,6 (25,03)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (72,7)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	84,8 (20,35)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-12,1 (19,85)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	84,8 (24,10)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-4,5 (28,95)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	6 (54,5)
Verschlechterung	4 (36,4)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	83,3 (17,82)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	-2,1 (30,13)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	4 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	91,7 (13,94)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	8,3 (29,34)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	75,0 (16,67)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-12,5 (15,96)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-25,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	88,1 (18,54)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (8,13)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	95,8 (8,33)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	83,3 (18,26)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-8,3 (9,13)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-16,7 (NE)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	88,1 (20,89)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-7,1 (13,11)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	83,3 (25,82)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (13,61)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	3 (50,0)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	83,3 (28,87)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-10,0 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (19,25)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	79,2 (15,96)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (9,62)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcfsm2_tc11_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:21

Tabelle 164: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [30,85; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [20,24; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

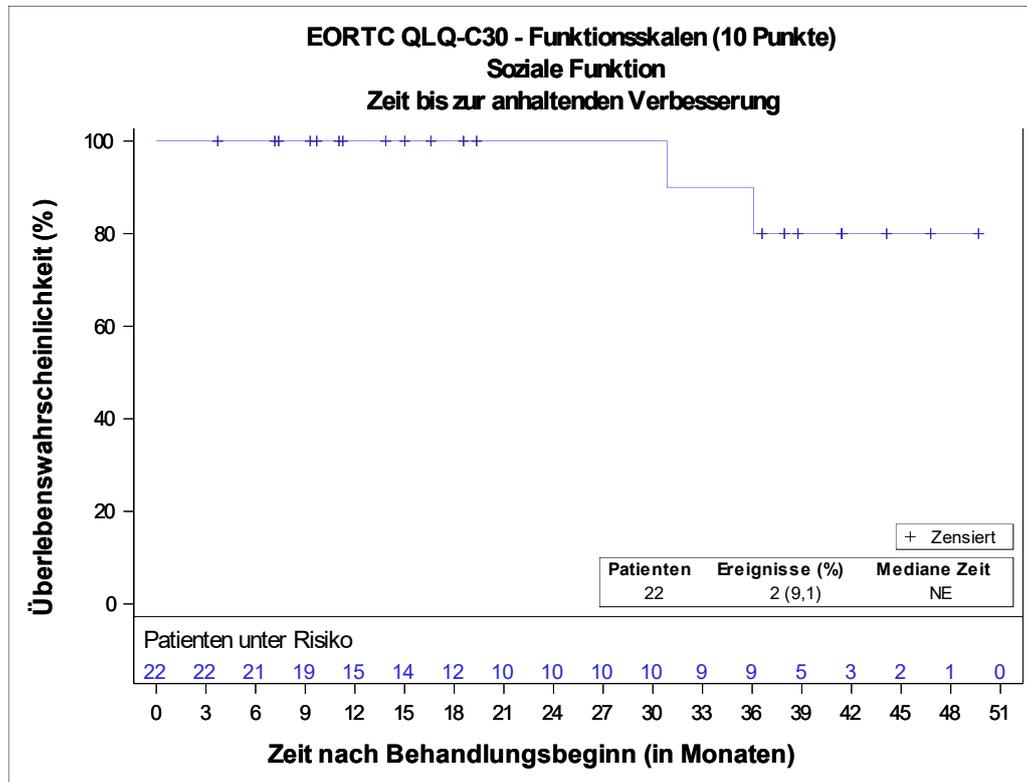
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftdsf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 165: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

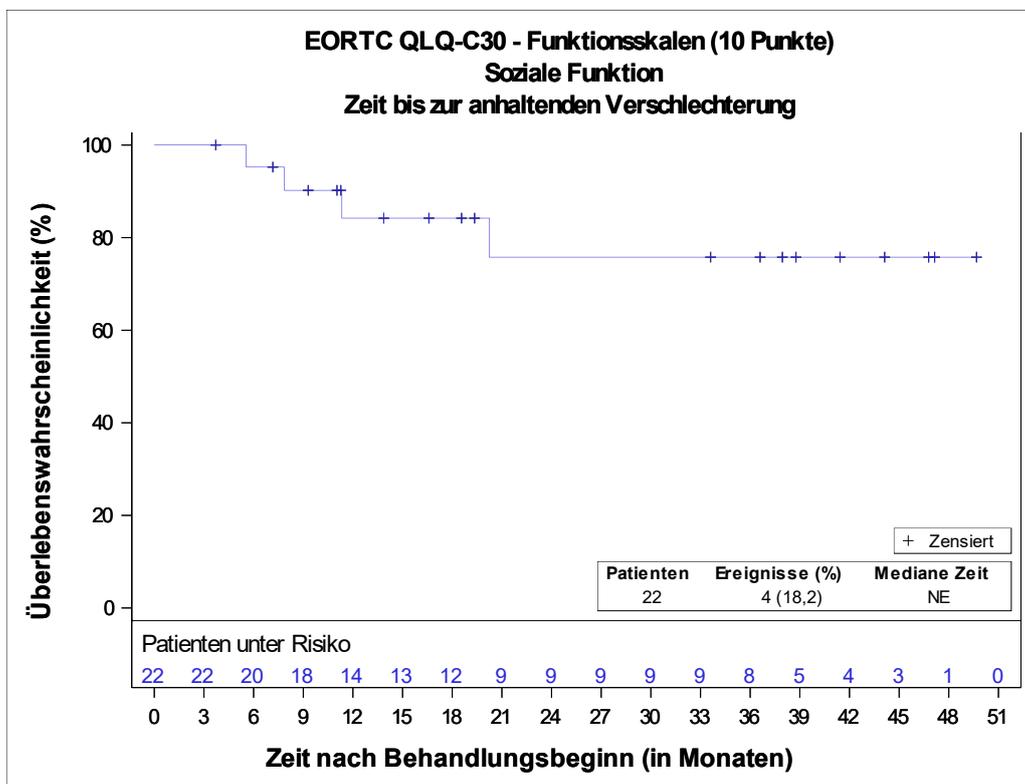
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdasf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 166: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbsf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 167: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Soziale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (31,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	15 (68,2)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (59,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (40,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	30,46 [3,71; 46,78]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>		

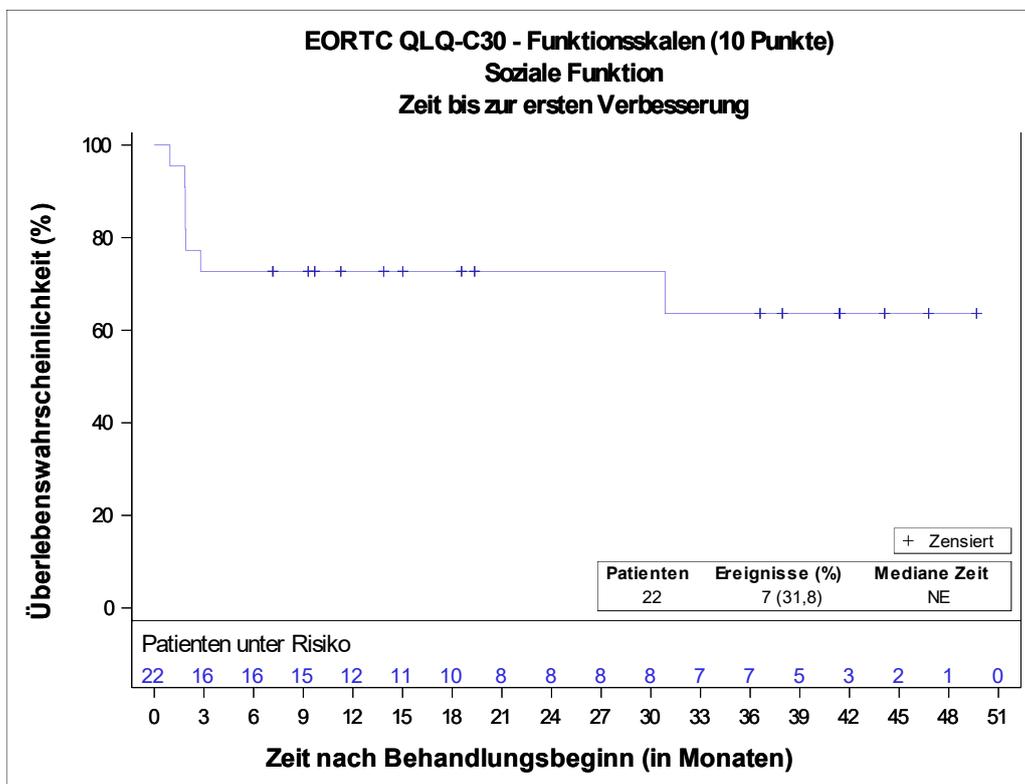
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfsf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 168: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

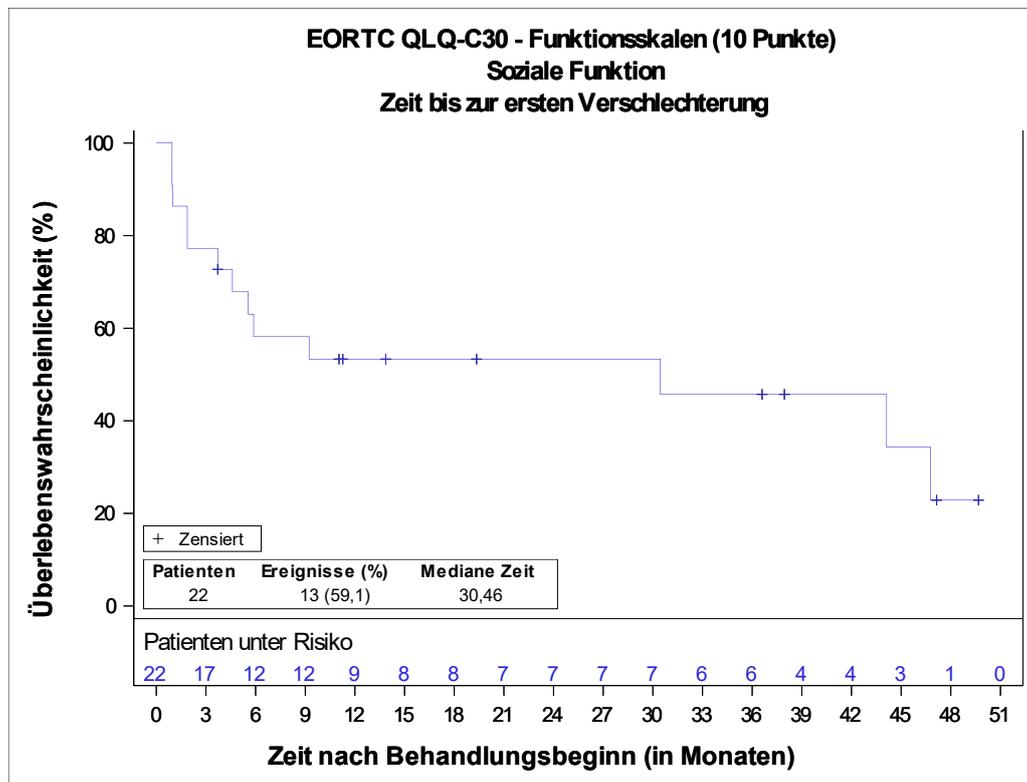
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfasf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 169: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbsf_10p_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 170: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N=24)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (23,8)	12 (57,1)	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	2 (14,3)	10 (71,4)	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	3 (15,0)	14 (70,0)	3 (15,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (15,8)	11 (57,9)	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	2 (12,5)	9 (56,3)	5 (31,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (9,1)	9 (81,8)	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc11.sas

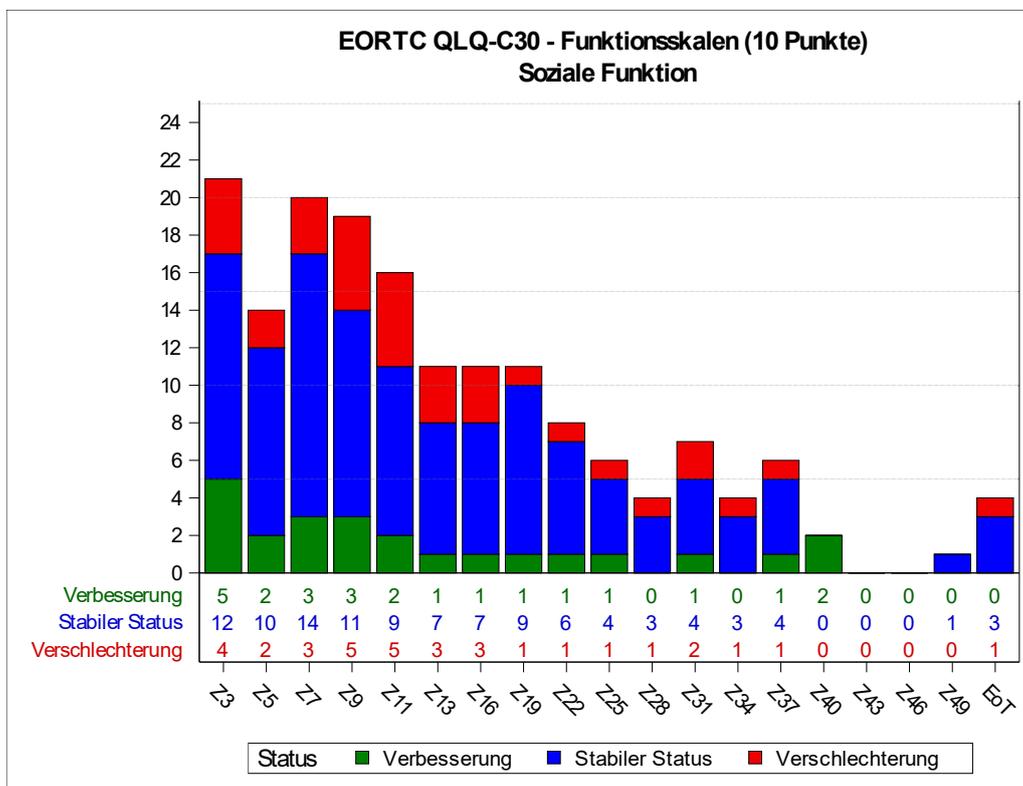
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsf_ch10p2_tc11_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 171: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc11.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfsfbc_10p_tc11_eff.rf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:21

Tabelle 172: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	90,9 (13,34)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-0,15
[95%-KI] ^c	[-6,97, 6,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	14
LS Mean ^c	-2,34
[95%-KI] ^c	[-10,67, 6,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	20
LS Mean ^c	-1,72
[95%-KI] ^c	[-8,69, 5,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-3,60
[95%-KI] ^c	[-10,76, 3,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-5,00
[95%-KI] ^c	[-12,81, 2,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-15,33, 3,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-15,33, 3,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	0,13
[95%-KI] ^c	[-9,27, 9,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-1,62

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
[95%-KI] ^c	[-12,71, 9,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,29
[95%-KI] ^c	[-13,03, 12,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,87
[95%-KI] ^c	[-19,48, 11,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,52
[95%-KI] ^c	[-16,32, 7,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,87
[95%-KI] ^c	[-19,48, 11,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,83
[95%-KI] ^c	[-15,56, 9,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	15,22
[95%-KI] ^c	[-7,14, 37,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	0
LS Mean ^c	[NE]
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	0,64
[95%-KI] ^c	[-30,58, 31,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-18,11
[95%-KI] ^c	[-34,15, -2,07]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
<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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

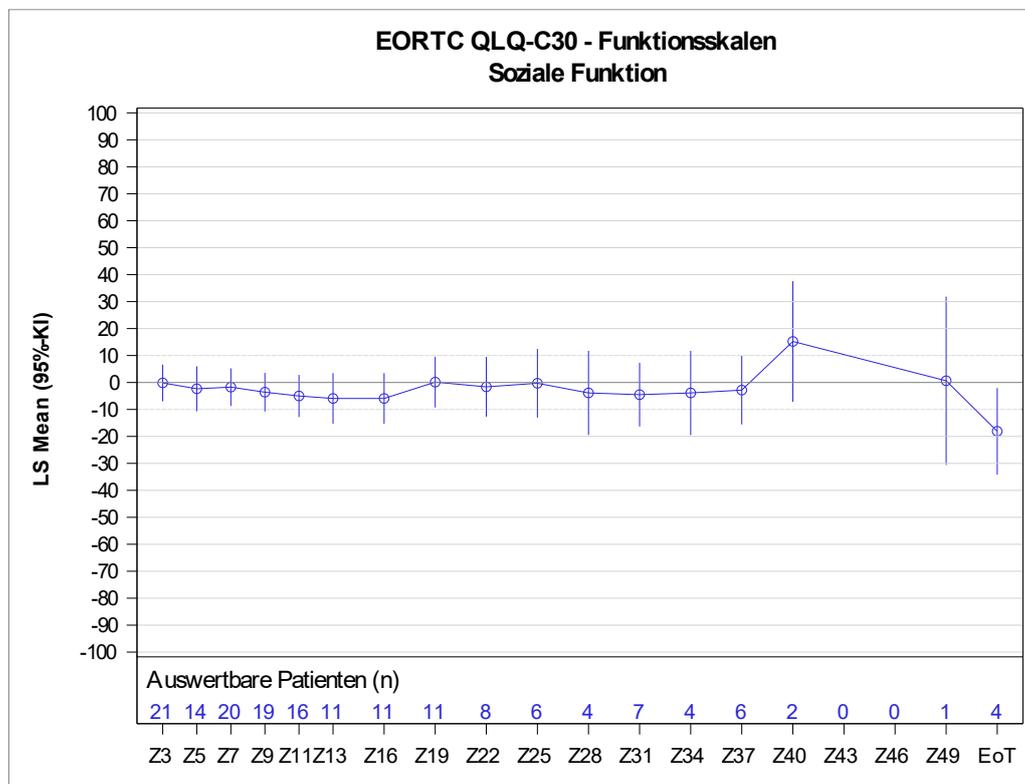
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfsfrm_tc11_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Abbildung 173: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NE: nicht schätzbar; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc11.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfslp_tc11_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Tabelle 174: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	90,9 (13,34)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	90,5 (17,93)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,0 (12,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	12 (57,1)
Verschlechterung	4 (19,0)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	90,5 (15,63)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-2,4 (14,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (14,3)
Stabiler Status	10 (71,4)
Verschlechterung	2 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	90,0 (23,82)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	20
Mittelwert (STD)	-1,7 (22,88)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,0)
Stabiler Status	14 (70,0)
Verschlechterung	3 (15,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	87,7 (18,29)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-3,5 (14,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	89,6 (19,12)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	16
Mittelwert (STD)	-5,2 (14,55)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (12,5)
Stabiler Status	9 (56,3)
Verschlechterung	5 (31,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	87,9 (22,47)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-6,1 (15,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	87,9 (16,82)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	-6,1 (15,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	7 (63,6)
Verschlechterung	3 (27,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	93,9 (13,48)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	11
Mittelwert (STD)	0,0 (7,45)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (9,1)
Stabiler Status	9 (81,8)
Verschlechterung	1 (9,1)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	95,8 (11,79)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Mittelwert (STD)	-2,1 (13,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	88,9 (17,21)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (10,54)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	91,7 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	90,5 (16,27)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-4,8 (15,85)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	91,7 (16,67)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	88,9 (17,21)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (16,39)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (0,00)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	92,9 (13,11)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	0,0 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	1 (14,3)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	91,7 (13,94)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	96,7 (7,45)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
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	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	83,3 (16,67)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-16,7 (16,67)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation A (N' = 22) (N = 24)
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	58,3 (39,67)
Median (min; max)	75,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	33,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-16,7 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc11.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfsm2_tc11_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:21

Anhang 4-L1.8: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 175: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	24 (100)
CTCAE-Grad < 3	11 (45,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	13 (54,2)
CTCAE-Grad 3	12 (50,0)
CTCAE-Grad 4	1 (4,2)
CTCAE-Grad 5	0
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	24 (100)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	11 (45,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	6 (25,0)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (8,3)
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); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_anyae_ge_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_sp_anyae_ge_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 176: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	7 (29,2)
CTCAE-Grad < 3	5 (20,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (8,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	15 (62,5)
CTCAE-Grad < 3	12 (50,0)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (12,5)
Schwerwiegend	1 (4,2)
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	2 (8,3)
CTCAE-Grad < 3	2 (8,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	16 (66,7)
CTCAE-Grad < 3	11 (45,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (20,8)
Schwerwiegend	1 (4,2)
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	6 (25,0)
CTCAE-Grad < 3	5 (20,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (4,2)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; 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); PT: Preferred Term; 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 anormal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_aesig_ge_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_sp_aesig_ge_tc11_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 177: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (91,7)
PT Abdominalschmerz	12 (50,0)
PT Mundtrockenheit	12 (50,0)
PT Verstopfung	12 (50,0)
PT Diarrhö	9 (37,5)
PT Erbrechen	8 (33,3)
PT Stomatitis	6 (25,0)
PT Aszites	4 (16,7)
PT Dysphagie	4 (16,7)
PT Gastro-ösophageale Refluxerkrankung	4 (16,7)
PT Übelkeit	4 (16,7)
PT Haemorrhoiden	3 (12,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (75,0)
PT Hypokalzämie	8 (33,3)
PT Hyponatriämie	7 (29,2)
PT Hypoalbuminämie	6 (25,0)
PT Hyperkaliämie	5 (20,8)
PT Appetit vermindert	4 (16,7)
PT Hypokaliämie	4 (16,7)
PT Hyperphosphatämie	3 (12,5)
PT Hypophosphatämie	3 (12,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (70,8)
PT Fatigue	9 (37,5)
PT Asthenie	5 (20,8)
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	3 (12,5)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (70,8)
PT Ausschlag	8 (33,3)
PT Trockene Haut	5 (20,8)
PT Alopezie	4 (16,7)
PT Ausschlag makulopapulös	3 (12,5)
PT Ekzem	3 (12,5)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (70,8)
PT Arthralgie	6 (25,0)
PT Rückenschmerzen	5 (20,8)
PT Muskelspasmen	4 (16,7)
PT Nackenschmerzen	4 (16,7)
PT Schmerz in einer Extremität	4 (16,7)
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	4 (16,7)
SOC Gefäßerkrankungen	16 (66,7)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
PT Hypertonie	16 (66,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (62,5)
PT Dysphonie	4 (16,7)
PT Dyspnoe	4 (16,7)
PT Husten	4 (16,7)
PT Schmerzen im Oropharynx	4 (16,7)
SOC Untersuchungen	15 (62,5)
PT Alaninaminotransferase erhöht	6 (25,0)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	6 (25,0)
PT Aspartataminotransferase erhöht	5 (20,8)
PT Kreatinin im Blut erhöht	4 (16,7)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (12,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	14 (58,3)
PT Kopfschmerzen	7 (29,2)
PT Schwindelgefühl	5 (20,8)
PT Dysgeusie	3 (12,5)
PT Periphere Neuropathie	3 (12,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (50,0)
PT Harnwegsinfektion	3 (12,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (41,7)
PT Lymphopenie	7 (29,2)
PT Leukopenie	5 (20,8)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (37,5)
SOC Augenerkrankungen	7 (29,2)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	7 (29,2)
PT Erektile Dysfunktion	3 (12,5)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (25,0)
SOC Herzerkrankungen	5 (20,8)
PT Palpitationen	4 (16,7)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (20,8)
SOC Endokrine Erkrankungen	4 (16,7)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (16,7)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	4 (16,7)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (12,5)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RET: Rearranged during Transfection; 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. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc11.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_aespt_10pct_tc11_saf.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:02

Tabelle 178: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (20,8)
PT Lymphopenie	4 (16,7)
PT Anämie	2 (8,3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (20,8)
PT Abdominalschmerz	2 (8,3)
SOC Gefäßerkrankungen	5 (20,8)
PT Hypertonie	5 (20,8)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (16,7)
PT Hyponatriämie	2 (8,3)
PT Hypophosphatämie	2 (8,3)
SOC Untersuchungen	3 (12,5)
PT Alaninaminotransferase erhöht	2 (8,3)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2 (8,3)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (8,3)
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RET: Rearranged during Transfection; 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. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc11.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_gr3aespt_5pct_tc11_saf.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:02

Tabelle 179: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (12,5)
PT Abdominalschmerz	2 (8,3)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2 (8,3)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_saespt_5pct_tc11_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 180: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (91,7)
PT Abdominalschmerz	12 (50,0)
PT Mundtrockenheit	12 (50,0)
PT Verstopfung	12 (50,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (75,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (70,8)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (70,8)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (70,8)
SOC Gefäßerkrankungen	16 (66,7)
PT Hypertonie	16 (66,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (62,5)
SOC Untersuchungen	15 (62,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	14 (58,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (50,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (41,7)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden.</p> <p>Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_aespt_10pat_tc11_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 181: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
Jegliche SOC/PT	Keine
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_tdiscaespt_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

Tabelle 182: Mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N = 24)
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	37,37
<p>N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); 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 Teilpopulation A umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom, ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_followup_ae_tc11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_fu_ae_tc11_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/observed/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:02

**Anhang 4-L2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001
- Teilpopulation B**

Anhang 4-L2.1: Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1: Behandlung und Studienverteilung - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Status	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Patienten, die mindestens eine Dosis von 160 mg BID erhalten haben [1] (n, %)	31 (100,0)
Startdosis von 160 mg BID	25 (80,6)
Intra-patientische Dosisescalation auf 160 mg BID	5 (16,1)
Dosisreduktion auf 160 mg BID	1 (3,2)
Fortgesetzte Behandlung nach Progress (n, %)	11 (35,5)
Status der Behandlung (n, %)	
Abgebrochen	17 (54,8)
Laufend	14 (45,2)
Grund für den Behandlungsabbruch (n, %)	
Progress	8 (25,8)
Rücknahme der Einwilligung	4 (12,9)
Signifikante Nichteinhaltung des Protokolls	2 (6,5)
Unerwünschtes Ereignis	1 (3,2)
Interkurrente Erkrankung, die die Fähigkeit zur Erfüllung der Protokollanforderungen beeinträchtigt	1 (3,2)
Forderung nach einer alternativen Behandlung durch den Prüfer	1 (3,2)
Status der Studie (n, %)	
Abgebrochen	12 (38,7)
Laufend	19 (61,3)
Grund für den Studienabbruch (n, %)	
Tod	10 (32,3)
Rücknahme der Einwilligung	2 (6,5)
Studienzeit (TOS) (Monate) [2]	
n	31
Mittelwert	26,13
Standardabweichung	15,105
Median	20,57
Minimum	7,6
Maximum	61,7
BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. [1] 160 mg BID ist die empfohlene Dosis für Phase 2. [2] Studienzeit (TOS) (Monate) = (Datum des Studienausstiegs - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die die Studie am oder vor dem Datenschnitt verlassen haben; TOS (Monate) = (Datum des Datenschnitts - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt noch in der Behandlungsphase befanden; TOS (Monate) = (Datum des letzten Besuchs - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375 für Patienten, die sich zum Datenschnitt in der langfristigen Nachbeobachtung befanden. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spdisp_tc2l.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spdisp_tc2l_saf.rf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	12 (38,7)
Weiblich	19 (61,3)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	16 (51,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (9,7)
Asiaten	10 (32,3)
Andere	2 (6,5)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	18 (58,1)
Europa	5 (16,1)
Rest der Welt	8 (25,8)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	7 (22,6)
45 bis < 65 Jahre	12 (38,7)
65 bis < 75 Jahre	3 (9,7)
≥ 75 Jahre	9 (29,0)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	31
Mittelwert (STD)	59,4 (17,07)
Median (min–max)	58,0 (27-88)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	31
Mittelwert (STD)	66,6 (18,15)
Median (min–max)	63,0 (40,0-100,0)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	6 (19,4)
≥ 50 kg	25 (80,6)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	10 (32,3)
1	18 (58,1)
2	3 (9,7)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
IV	29 (93,5)
Fehlend	2 (6,5)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	31
Mittelwert (STD)	150,8 (125,12)

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Median (min–max)	121,0 (9,8-494,9)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	31 (100,0)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	31 (100,0)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika^a, n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	31 (100,0)
- Vandetanib	1 (3,2)
- Sorafenib	9 (29,0)
- Lenvatinib	26 (83,9)
- Andere MKI	4 (12,9)
Chemotherapie	2 (6,5)
Radiojodtherapie	24 (77,4)
PD1/PD-L1 Inhibitoren	3 (9,7)
Selektive RET-Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	3 (9,7)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)	
1	7 (22,6)
2	6 (19,4)
3 oder mehr	18 (58,1)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	
Anzahl der Patienten	31
Mittelwert (STD)	3,3 (2,00)
Median (min–max)	3,0 (1-7)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	14 (45,2)
Nein	17 (54,8)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	26 (83,9)
Nein	5 (16,1)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	31 (100,0)
- CCDC6	20 (64,5)
- NCOA4	5 (16,1)
- Andere	5 (16,1)
- Unbekannt	1 (3,2)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	27 (87,1)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	2 (6,5)
FISH	1 (3,2)
Andere	1 (3,2)

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^b, n (%)	
Ja	30 (96,8)
Nein	1 (3,2)
Tumorlast in mm^c	
Anzahl der Patienten	30
Mittelwert (STD)	65,5 (38,77)
Median (min–max)	57,7 (11,0-156,4)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Fehlend	31 (100,0)
EORTC QLQ-C30	
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Fatigue	(n=22) 30,8 (26,32)
Schmerzen	(n=22) 22,7 (28,89)
Übelkeit und Erbrechen	(n=22) 8,3 (15,21)
Dyspnoe	(n=22) 33,3 (27,22)
Schlaflosigkeit	(n=22) 30,3 (25,01)
Appetitverlust	(n=22) 24,2 (32,82)
Verstopfung	(n=22) 15,2 (22,37)
Diarrhö	(n=22) 7,6 (22,84)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Globaler Gesundheitsstatus	(n=22) 63,6 (27,88)
Physische Funktion	(n=22) 79,4 (20,15)
Emotionale Funktion	(n=22) 78,8 (27,18)
Rollenfunktion	(n=22) 77,3 (29,34)
Kognitive Funktion	(n=22) 85,6 (14,81)
Soziale Funktion	(n=22) 76,5 (30,71)

Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinaseinhibitor; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; 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). Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. a: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden. b: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt. c: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt. d: Werte beziehen sich auf die behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala). Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spbc_ge_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spbc_ge_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 3: Dosismodifikationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Status	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Jegliche Dosisreduktion (n, %)	14 (45,2)
Unerwünschtes Ereignis	14 (45,2)
Jegliche zurückgehaltene Dosis (n, %)	26 (83,9)
Unerwünschtes Ereignis	21 (67,7)
Andere Gründe	11 (35,5)
Jegliche Dosiserhöhung (n, %)	6 (19,4)
Erhöhung der intra-patientischen Dosis	5 (16,1)
Andere Gründe	1 (3,2)
Dosis, auf die die ursprüngliche Dosis reduziert wurde (n, %)	
120 mg/Dosis	9 (29,0)
80 mg/Dosis	3 (9,7)
60 mg/Dosis	2 (6,5)
mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spex_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spex_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 4: Startdosis nach Körpergewicht - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	5 (16,1%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	6 (19,4%)
≥ 50 kg	20 (64,5%)	0 (0,0%)	5 (16,1%)	25 (80,6%)
Gesamt	25 (80,6%)	1 (3,2%)	5 (16,1%)	31 (100,0%)

BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_doswgt_tc.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_doswgt_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 04:53

Tabelle 5: Startdosis nach Körpergewicht - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	5 (16,1%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	6 (19,4%)
≥ 50 kg	20 (64,5%)	0 (0,0%)	5 (16,1%)	25 (80,6%)
Gesamt	25 (80,6%)	1 (3,2%)	5 (16,1%)	31 (100,0%)

BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_doswgt_tc.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_doswgt_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 04:53

Tabelle 6: Begleitmedikation - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Patienten mit Begleitmedikation (n, %)	31 (100,0)
THYROID HORMONES	31 (100,0)
LEVOTHYROXINE SODIUM	21 (67,7)
LEVOTHYROXINE	14 (45,2)
LIOTHYRONINE	1 (3,2)
LIOTHYRONINE SODIUM	1 (3,2)
THYROID	1 (3,2)
VITAMIN D AND ANALOGUES	21 (67,7)
COLECALCIFEROL	12 (38,7)
ALFACALCIDOL	6 (19,4)
CALCITRIOL	4 (12,9)
ERGOCALCIFEROL	3 (9,7)
ANILIDES	20 (64,5)
PARACETAMOL	19 (61,3)
BIOGESIC	1 (3,2)
NO-FLU F	1 (3,2)
VICKS NYQUIL COLD AND FLU MULTI-SYMP TOM	1 (3,2)
OTHER VIRAL VACCINES	15 (48,4)
OTHER VIRAL VACCINES	15 (48,4)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	14 (45,2)
AMLODIPINE	7 (22,6)
AMLODIPINE BESILATE	6 (19,4)
LACIDIPINE	1 (3,2)
NIFEDIPINE	1 (3,2)
GLUCOCORTICOIDS	14 (45,2)
PREDNISONE	7 (22,6)
DEXAMETHASONE	3 (9,7)
METHYLPREDNISOLONE	2 (6,5)
BECLOMETASONE	1 (3,2)
BECLOMETASONE DIPROPIONATE	1 (3,2)
BUDESONIDE	1 (3,2)
CORTISONE ACETATE	1 (3,2)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	1 (3,2)
FLUTICASONE	1 (3,2)
PREDNISOLONE	1 (3,2)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (3,2)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	13 (41,9)
OXYCODONE	7 (22,6)
HYDROMORPHONE	4 (12,9)
MORPHINE	2 (6,5)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
OXYCOCET	1 (3,2)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
PANADEINE CO	1 (3,2)
VICODIN	1 (3,2)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	12 (38,7)
ALPRAZOLAM	4 (12,9)
DIAZEPAM	3 (9,7)
LORAZEPAM	2 (6,5)
MIDAZOLAM	2 (6,5)
BROMAZEPAM	1 (3,2)
BROTIZOLAM	1 (3,2)
LORMETAZEPAM	1 (3,2)
TEMAZEPAM	1 (3,2)
TRIAZOLAM	1 (3,2)
FLUOROQUINOLONES	12 (38,7)
LEVOFLOXACIN	7 (22,6)
CIPROFLOXACIN	6 (19,4)
GARENOXACIN MESILATE	1 (3,2)
OFLOXACIN	1 (3,2)
ANTIPROPULSIVES	11 (35,5)
LOPERAMIDE	6 (19,4)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	6 (19,4)
LOMOTIL	2 (6,5)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	10 (32,3)
LEKOVIT CA	5 (16,1)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	2 (6,5)
CALCIUM CITRATE W/COLECALCIFEROL	1 (3,2)
CALCIUM W/COLECALCIFEROL/VITAMIN K NOS	1 (3,2)
CALCIUM W/MAGNESIUM	1 (3,2)
SUPER CAL600-MG300	1 (3,2)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	10 (32,3)
SODIUM CHLORIDE	8 (25,8)
MAGNESIUM SULFATE	3 (9,7)
CALCIUM GLUCONATE	2 (6,5)
POTASSIUM CHLORIDE	1 (3,2)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	10 (32,3)
FAMOTIDINE	8 (25,8)
RANITIDINE	2 (6,5)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	2 (6,5)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	10 (32,3)
IBUPROFEN	7 (22,6)
LOXOPROFEN SODIUM	2 (6,5)
NAPROXEN	2 (6,5)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
LOXOPROFEN	1 (3,2)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	9 (29,0)
HEPARINOID	6 (19,4)
AMMONIUM LACTATE	1 (3,2)
DEXERYL	1 (3,2)
GLYCEROL	1 (3,2)
SULFONAMIDES, PLAIN	9 (29,0)
FUROSEMIDE	7 (22,6)
AZOSEMIDE	1 (3,2)
INDAPAMIDE	1 (3,2)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	8 (25,8)
METOPROLOL SUCCINATE	4 (12,9)
BISOPROLOL	1 (3,2)
BISOPROLOL FUMARATE	1 (3,2)
METOPROLOL	1 (3,2)
NEBIVOLOL	1 (3,2)
CALCIUM	8 (25,8)
CALCIUM LACTATE	4 (12,9)
CALCIUM CARBONATE	3 (9,7)
CALCIUM	1 (3,2)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	8 (25,8)
MACROGOL	4 (12,9)
MACROGOL 3350	2 (6,5)
MAGNESIUM OXIDE	2 (6,5)
LACTULOSE	1 (3,2)
MOVICOL	1 (3,2)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	8 (25,8)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	6 (19,4)
FIRST BLM	2 (6,5)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	2 (6,5)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
AMIDES	7 (22,6)
LIDOCAINE	7 (22,6)
ROPIVACAINE	1 (3,2)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	7 (22,6)
AZILSARTAN	2 (6,5)
CANDESARTAN	1 (3,2)
CANDESARTAN CILEXETIL	1 (3,2)
LOSARTAN	1 (3,2)
OLMESARTAN	1 (3,2)
TELMISARTAN	1 (3,2)
VALSARTAN	1 (3,2)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STERIODS FOR TOPICAL USE	7 (22,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
LOXOPROFEN SODIUM	3 (9,7)
DICLOFENAC	2 (6,5)
KETOPROFEN	2 (6,5)
DICLOFENAC EPOLAMINE	1 (3,2)
CORTICOSTEROIDS	7 (22,6)
FLUTICASONE PROPIONATE	2 (6,5)
FLUTICASONE	1 (3,2)
FLUTICASONE FUROATE	1 (3,2)
NERIPROCT	1 (3,2)
POSTERISAN F	1 (3,2)
PROCTOLYN	1 (3,2)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	7 (22,6)
ATORVASTATIN	3 (9,7)
ATORVASTATIN CALCIUM	1 (3,2)
PRAVASTATIN	1 (3,2)
ROSUVASTATIN	1 (3,2)
ROSUVASTATIN CALCIUM	1 (3,2)
POTASSIUM	7 (22,6)
POTASSIUM CHLORIDE	6 (19,4)
POTASSIUM GLUCONATE	1 (3,2)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	7 (22,6)
SALBUTAMOL	3 (9,7)
LEVOSALBUTAMOL	2 (6,5)
LEVOSALBUTAMOL HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
LEVOSALBUTAMOL TARTRATE	1 (3,2)
SALBUTAMOL SULFATE	1 (3,2)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	7 (22,6)
DOCUSATE SODIUM	5 (16,1)
DOCUSATE	1 (3,2)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	1 (3,2)
CONTACT LAXATIVES	6 (19,4)
SENNOSIDE A+B	5 (16,1)
BISACODYL	1 (3,2)
COLOXYL WITH SENNA	1 (3,2)
HEPARIN GROUP	6 (19,4)
ENOXAPARIN	4 (12,9)
ENOXAPARIN SODIUM	2 (6,5)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	6 (19,4)
DULOXETINE	2 (6,5)
BUPROPION	1 (3,2)
MIANSERIN HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
TRAZODONE	1 (3,2)
TRAZODONE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	6 (19,4)
DENOSUMAB	6 (19,4)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	6 (19,4)
AMOXICILLIN	4 (12,9)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE	1 (3,2)
AMPICILLIN	1 (3,2)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	6 (19,4)
ONDANSETRON	6 (19,4)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	6 (19,4)
ALOE VERA	1 (3,2)
CANNABIS SATIVA	1 (3,2)
CINNAMOMUM VERUM	1 (3,2)
CURCUMA LONGA RHIZOME	1 (3,2)
PLANTAGO OVATA	1 (3,2)
SENNA ALEXANDRINA GLYCOSIDE EXTRACT	1 (3,2)
ACE INHIBITORS, PLAIN	5 (16,1)
LISINAPRIL	2 (6,5)
PERINDOPRIL	2 (6,5)
ENALAPRIL MALEATE	1 (3,2)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	5 (16,1)
NYSTATIN	4 (12,9)
AMPHOTERICIN B	1 (3,2)
BISPHOSPHONATES	5 (16,1)
ZOLEDRONIC ACID	4 (12,9)
RISEDRONATE SODIUM	1 (3,2)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	5 (16,1)
BACTRIM	5 (16,1)
INFLUENZA VACCINES	5 (16,1)
INFLUENZA VACCINE	5 (16,1)
MAGNESIUM	5 (16,1)
MAGNESIUM OXIDE	3 (9,7)
MAGNESIUM	2 (6,5)
OTHER ANTIEMETICS	5 (16,1)
PROCHLORPERAZINE	2 (6,5)
PROMETHAZINE	2 (6,5)
DRONABINOL	1 (3,2)
HYOSCINE	1 (3,2)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	5 (16,1)
SIMETICONE	3 (9,7)
DIMETICONE	1 (3,2)
PHLOROGLUCINOL	1 (3,2)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	5 (16,1)
ACETYLSALICYLIC ACID	4 (12,9)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
CLOGNIL PLUS	1 (3,2)
PROTON PUMP INHIBITORS	5 (16,1)
PANTOPRAZOLE	3 (9,7)
LANSOPRAZOLE	1 (3,2)
OMEPRAZOLE	1 (3,2)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	1 (3,2)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	5 (16,1)
CEFTRIAXONE	5 (16,1)
CEFDINIR	1 (3,2)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	4 (12,9)
DICLOFENAC SODIUM	2 (6,5)
KETOROLAC	2 (6,5)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	4 (12,9)
SPIRONOLACTONE	4 (12,9)
AMINOALKYL ETHERS	4 (12,9)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	3 (9,7)
DIPHENHYDRAMINE	2 (6,5)
ANTICHOLINERGICS	4 (12,9)
IPRATROPIUM	3 (9,7)
IPRATROPIUM BROMIDE	2 (6,5)
TROPICAMIDE	1 (3,2)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	4 (12,9)
ANTIBIOTICS-RESISTANT LACTIC ACID BACTERIAE	1 (3,2)
BIFIDOBACTERIUM NOS	1 (3,2)
LAC-B GRANULAR POWDER N	1 (3,2)
LACTINEX	1 (3,2)
PROBIOTICS NOS	1 (3,2)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	4 (12,9)
ASCORBIC ACID	3 (9,7)
CALCIUM ASCORBATE	1 (3,2)
CARIES PROPHYLACTIC AGENTS	4 (12,9)
SALIVEHT	2 (6,5)
XYLITOL	2 (6,5)
SODIUM FLUORIDE	1 (3,2)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	4 (12,9)
SPEKTRAMOX	3 (9,7)
PIP/TAZO	2 (6,5)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	4 (12,9)
DIFLUPREDNATE	3 (9,7)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	1 (3,2)
BETAMETHASONE VALERATE	1 (3,2)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	1 (3,2)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	4 (12,9)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
OLANZAPINE	3 (9,7)
QUETIAPINE	1 (3,2)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	4 (12,9)
CEFADROXIL	1 (3,2)
CEFALEXIN	1 (3,2)
CEFAZOLIN	1 (3,2)
CEFAZOLIN W/DEXTROSE	1 (3,2)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	4 (12,9)
FERROUS SULFATE	2 (6,5)
FERROUS SODIUM CITRATE	1 (3,2)
FERROUS SULFATE EXSICCATED	1 (3,2)
MUCOLYTICS	4 (12,9)
ACETYLCYSTEINE	1 (3,2)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
CARBOCYSTEINE	1 (3,2)
L-CARBOCYSTEINE	1 (3,2)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	4 (12,9)
HYALURONATE SODIUM	3 (9,7)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	1 (3,2)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	4 (12,9)
BIOTIN	2 (6,5)
FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE	1 (3,2)
TOCOPHEROL	1 (3,2)
PROPULSIVES	4 (12,9)
METOCLOPRAMIDE	4 (12,9)
SODIUM	4 (12,9)
SODIUM CHLORIDE	3 (9,7)
SODIUM	1 (3,2)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	4 (12,9)
RINGER-LACTATE	2 (6,5)
GLUCOSE 1-PHOSPHATE DISODIUM	1 (3,2)
LACTEC	1 (3,2)
OSMOTAN	1 (3,2)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	3 (9,7)
DOXAZOSIN	1 (3,2)
TAMSULOSIN	1 (3,2)
TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	3 (9,7)
BENICAR HCT	1 (3,2)
CO-DIOVAN	1 (3,2)
HYZAAR	1 (3,2)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	3 (9,7)
ZOLPIDEM	2 (6,5)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
ZOPICLONE	1 (3,2)
CARBAMIDE PRODUCTS	3 (9,7)
UREA	3 (9,7)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	3 (9,7)
AMFETAMINE	1 (3,2)
METHYLPHENIDATE	1 (3,2)
METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	3 (9,7)
CLOBETASOL PROPIONATE	3 (9,7)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	3 (9,7)
HYDROCORTISONE	3 (9,7)
COXIBS	3 (9,7)
CELECOXIB	3 (9,7)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	3 (9,7)
RIVAROXABAN	3 (9,7)
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS	3 (9,7)
CEFEPIME	2 (6,5)
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	3 (9,7)
VANCOMYCIN	3 (9,7)
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	3 (9,7)
MONTELUKAST	2 (6,5)
MONTELUKAST SODIUM	1 (3,2)
MACROLIDES	3 (9,7)
AZITHROMYCIN	3 (9,7)
MULTIVITAMINS, PLAIN	3 (9,7)
MULTIVITAMINS, PLAIN	3 (9,7)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	3 (9,7)
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	3 (9,7)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	3 (9,7)
GABAPENTIN	3 (9,7)
OTHER ANTIEPILEPTICS	3 (9,7)
LEVETIRACETAM	3 (9,7)
LACOSAMIDE	1 (3,2)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (9,7)
BILASTINE	1 (3,2)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
RUPATADINE FUMARATE	1 (3,2)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	3 (9,7)
TIZANIDINE	2 (6,5)
BACLOFEN	1 (3,2)
TIZANIDINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	3 (9,7)
SUCRALFATE	2 (6,5)
REBAMIPIDE	1 (3,2)
OTHER NASAL PREPARATIONS	3 (9,7)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (3,2)
MUPIROCIN	1 (3,2)
SODIUM CHLORIDE	1 (3,2)
TETRACYCLINES	3 (9,7)
DOXYCYCLINE	3 (9,7)
ZINC PRODUCTS	3 (9,7)
GOLD BOND	1 (3,2)
ZINC OXIDE	1 (3,2)
ZINC PRODUCTS	1 (3,2)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	2 (6,5)
BUDESONIDE W/FORMOTEROL	1 (3,2)
SERETIDE	1 (3,2)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	2 (6,5)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	2 (6,5)
ANTIBIOTICS	2 (6,5)
TOBRAMYCIN	1 (3,2)
VANCOMYCIN	1 (3,2)
BIGUANIDES	2 (6,5)
METFORMIN	2 (6,5)
CARBOXAMIDE DERIVATIVES	2 (6,5)
CARBAMAZEPINE	2 (6,5)
COMBINATIONS OF VITAMINS	2 (6,5)
VITAMEDIN	2 (6,5)
CORTICOSTEROIDS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	2 (6,5)
DEXAMETHASONE	2 (6,5)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	2 (6,5)
ALCLOMETASONE	1 (3,2)
HYDROCORTISONE BUTYRATE	1 (3,2)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES	2 (6,5)
METHADONE	2 (6,5)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	2 (6,5)
LANTHANUM CARBONATE	1 (3,2)
SODIUM ZIRCONIUM CYCLOSILICATE	1 (3,2)
EXPECTORANTS	2 (6,5)
GUAIFENESIN	2 (6,5)
GENERAL NUTRIENTS	2 (6,5)
NUTRIENTS NOS	2 (6,5)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	2 (6,5)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
METRONIDAZOLE	2 (6,5)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	2 (6,5)
MELATONIN	2 (6,5)
NITROFURAN DERIVATIVES	2 (6,5)
NITROFURANTOIN	2 (6,5)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	2 (6,5)
AMITRIPTYLINE	2 (6,5)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	2 (6,5)
CODEINE SULFATE	1 (3,2)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	1 (3,2)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	2 (6,5)
GENTAMICIN SULFATE	1 (3,2)
HINOKITOL	1 (3,2)
MUPIROCIN	1 (3,2)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STERIODS	2 (6,5)
GLUCOSAMINE	1 (3,2)
HYDROXYCHLOROQUINE	1 (3,2)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	2 (6,5)
ELOBIXIBAT	1 (3,2)
LINACLOTIDE	1 (3,2)
LUBIPROSTONE	1 (3,2)
NEW LECICARBON	1 (3,2)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	2 (6,5)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
SUVOREXANT	1 (3,2)
OTHER OPIOIDS	2 (6,5)
TRAMADOL	2 (6,5)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	2 (6,5)
OXYGEN	2 (6,5)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	2 (6,5)
FENTANYL	2 (6,5)
PIPERAZINE DERIVATIVES	2 (6,5)
CETIRIZINE	2 (6,5)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (6,5)
CEFUROXIME	2 (6,5)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	2 (6,5)
SUMATRIPTAN	2 (6,5)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	2 (6,5)
ESCITALOPRAM	1 (3,2)
PAROXETINE	1 (3,2)
PAROXETINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
SERTRALINE	1 (3,2)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	2 (6,5)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
EUCERIN	1 (3,2)
WHITE SOFT PARAFFIN	1 (3,2)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2 (6,5)
GLUCOSE	2 (6,5)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	2 (6,5)
SODIUM BICARBONATE	2 (6,5)
THIAZIDES, PLAIN	2 (6,5)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	2 (6,5)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, LOW OSMOLAR X-RAY CONTRAST MEDIA	2 (6,5)
IOHEXOL	2 (6,5)
ZINC	2 (6,5)
ZINC	1 (3,2)
ZINC SULFATE	1 (3,2)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	1 (3,2)
PHENYLEPHRINE	1 (3,2)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (3,2)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (3,2)
AMINO ACIDS	1 (3,2)
TRANEXAMIC ACID	1 (3,2)
AMINOSALICYLIC ACID AND SIMILAR AGENTS	1 (3,2)
SULFASALAZINE	1 (3,2)
ANTACIDS WITH ANTIFLATULENTS	1 (3,2)
SIMECO	1 (3,2)
ANTACIDS WITH SODIUM BICARBONATE	1 (3,2)
SODIUM BICARBONATE	1 (3,2)
ANTICHOLINESTERASES	1 (3,2)
NEOSTIGMINE	1 (3,2)
ANTIDOTES	1 (3,2)
GLYCYRON	1 (3,2)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	1 (3,2)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
ANTINEOVASCULARISATION AGENTS	1 (3,2)
ANTINEOVASCULARISATION AGENTS	1 (3,2)
ANTISEPTICS	1 (3,2)
BENZETHONIUM CHLORIDE	1 (3,2)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES	1 (3,2)
BUSPIRONE	1 (3,2)
BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES	1 (3,2)
DILTIAZEM	1 (3,2)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	1 (3,2)
PROPRANOLOL	1 (3,2)
BILE ACID PREPARATIONS	1 (3,2)
URSODEOXYCHOLIC ACID	1 (3,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
BUTYROPHENONE DERIVATIVES	1 (3,2)
HALOPERIDOL	1 (3,2)
CALCIUM COMPOUNDS	1 (3,2)
CALCIUM CARBONATE	1 (3,2)
COLONY STIMULATING FACTORS	1 (3,2)
FILGRASTIM	1 (3,2)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION	1 (3,2)
OTOSPORIN	1 (3,2)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	1 (3,2)
VALISONE-G	1 (3,2)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	1 (3,2)
SAXAGLIPTIN	1 (3,2)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (3,2)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (3,2)
ENEMAS	1 (3,2)
FLEET	1 (3,2)
ENZYMES	1 (3,2)
UROKINASE	1 (3,2)
FAT/CARBOHYDRATES/PROTEINS/MINERALS/VITAMINS, COMBINATIONS	1 (3,2)
CARBOHYDRATES NOS W/FATTY ACIDS NOS/MINERALS	1 (3,2)
FATS NOS W/PROTEINS NOS/VITAMINS NOS	1 (3,2)
HEPARINS OR HEPARINOIDS FOR TOPICAL USE	1 (3,2)
HEPARIN SODIUM	1 (3,2)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH O	1 (3,2)
ROSUVAST EZ	1 (3,2)
I.V. SOLUTIONS	1 (3,2)
I.V. SOLUTIONS	1 (3,2)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	1 (3,2)
INSULIN ASPART	1 (3,2)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	1 (3,2)
INSULIN GLARGINE	1 (3,2)
IODINE PRODUCTS	1 (3,2)
POVIDONE-IODINE	1 (3,2)
LOCAL ANESTHETICS	1 (3,2)
PROXYMETACAINE	1 (3,2)
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS	1 (3,2)
AMILORIDE W/HYDROCHLOROTHIAZIDE	1 (3,2)
MODURETIC	1 (3,2)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	1 (3,2)
ESTRADIOL	1 (3,2)
OPIOID ANESTHETICS	1 (3,2)
FENTANYL	1 (3,2)
OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS	1 (3,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
TUSSIN DM	1 (3,2)
OTHER ANTIALLERGICS	1 (3,2)
EPINASTINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	1 (3,2)
DIFMETRE	1 (3,2)
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (3,2)
MEMO A	1 (3,2)
OTHER ANTIVIRALS	1 (3,2)
OTHER ANTIVIRALS	1 (3,2)
OTHER BLOOD PRODUCTS	1 (3,2)
PLATELETS, CONCENTRATED	1 (3,2)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	1 (3,2)
IVABRADINE	1 (3,2)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS	1 (3,2)
BENZONATATE	1 (3,2)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	1 (3,2)
PROPOFOL	1 (3,2)
OTHER INTESTINAL ADSORBENTS	1 (3,2)
DIOSMECTITE	1 (3,2)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	1 (3,2)
OMEGA-3 FATTY ACIDS	1 (3,2)
OTHER LOCAL ANESTHETICS	1 (3,2)
CAPSAICIN	1 (3,2)
OTHER MUSCLE RELAXANTS, PERIPHERALLY ACTING AGENTS	1 (3,2)
BOTULINUM TOXIN TYPE A	1 (3,2)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (3,2)
ROCURONIUM	1 (3,2)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (3,2)
AZ	1 (3,2)
OTHER UROLOGICALS	1 (3,2)
PHENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (3,2)
METHYLNALTREXONE	1 (3,2)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	1 (3,2)
FEBUXOSTAT	1 (3,2)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLISM	1 (3,2)
COLCHICINE	1 (3,2)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	1 (3,2)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	1 (3,2)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	1 (3,2)
MARVELON	1 (3,2)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	1 (3,2)
BIMATOPROST	1 (3,2)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
PROSTAGLANDINS	1 (3,2)
ALPROSTADIL ALFADEX	1 (3,2)
PYRAZOLONES	1 (3,2)
METAMIZOLE SODIUM	1 (3,2)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (3,2)
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	1 (3,2)
SULFONYLUREAS	1 (3,2)
GLIPIZIDE	1 (3,2)
SULFUR-CONTAINING IMIDAZOLE DERIVATIVES	1 (3,2)
THIAMAZOLE	1 (3,2)
SYMPATHOMIMETICS EXCL. ANTIGLAUCOMA PREPARATIONS	1 (3,2)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	1 (3,2)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (3,2)
GLYCOPYRRONIUM	1 (3,2)
TESTOSTERONE-5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS	1 (3,2)
FINASTERIDE	1 (3,2)
TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (3,2)
FLUCONAZOLE	1 (3,2)
VASOPRESSIN ANTAGONISTS	1 (3,2)
TOLVAPTAN	1 (3,2)
VITAMIN A, PLAIN	1 (3,2)
BETACAROTENE	1 (3,2)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	1 (3,2)
VITAMIN B COMPLEX	1 (3,2)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	1 (3,2)
HEPAGRISEVIT FORTE-N	1 (3,2)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (3,2)
OCUVITE	1 (3,2)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization). Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Patienten konnten mehrere Begleitmedikationen erhalten und können aus diesem Grund mehrfach gezählt werden. Die Patienten werden innerhalb jedes Preferred Terms einmal gezählt. Die gemeldeten Medikamentenbegriffe wurden anhand des WHO Drug Dictionary (Version September 2015) kodiert. Die Medikamente sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit sortiert. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spcm2_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spcm2_tc2l_saf.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 7: Nachfolgende Antitumor-Therapien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Kategorie Unterkategorie	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Jede nachfolgende Antitumor-Therapie (n, %)	7 (22,6)
Art der nachfolgenden Antitumor-Therapie [1] (n, %)	
Chemotherapie	2 (6,5)
Zielgerichtete Therapie	4 (12,9)
Bestrahlung	0 (0,0)
Andere	1 (3,2)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RET: Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. [1] Patienten können in mehr als einer Therapieart gezählt werden, werden aber höchstens einmal innerhalb einer Therapieart gezählt. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_spanticancer_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_spanticancer_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 8: Behandlungsdauer - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	31
Mittelwert (STD)	23,07 (15,66)
Median (min–max)	18,76 (3,91-61,73)
max: Maximum; min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sptte_ge_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_sptte_ge_tc2l_saf.rf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Anhang 4-L2.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 9: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	10 (32,3)
Lebend	21 (67,7)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [22,57; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	96,7 [78,6; 99,5]
≥ 24 Monate	70,4 [47,2; 84,8]
≥ 36 Monate	54,1 [30,8; 72,6]
≥ 48 Monate	54,1 [30,8; 72,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	36,90
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 13. Januar 2023. b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. c: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

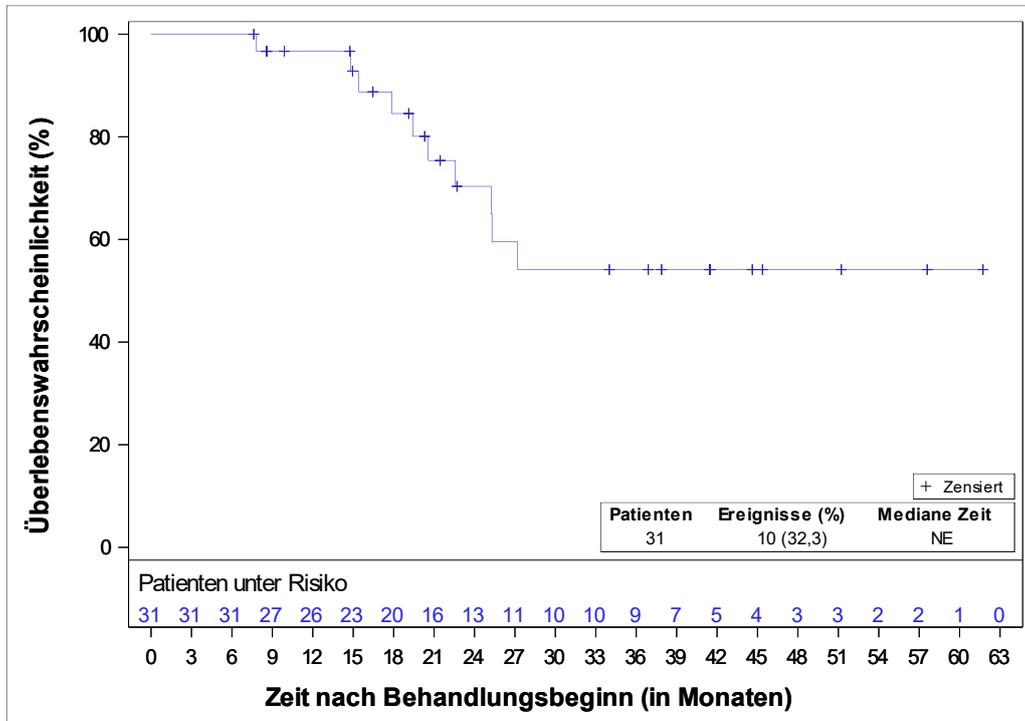
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_os_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_os_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_effkm_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_oskm_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Anhang 4-L2.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 11: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	12 (38,7)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (3,2)
Zensiert	18 (58,1)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	11 (35,5)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	3 (9,7)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	2 (6,5)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	2 (6,5)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	27,40 [10,84; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	66,8 [45,8; 81,2]
≥ 24 Monate	50,1 [27,9; 68,8]
≥ 36 Monate	43,9 [22,1; 63,8]
≥ 48 Monate	43,9 [22,1; 63,8]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	29,24
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status der Progression basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1). c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. e: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

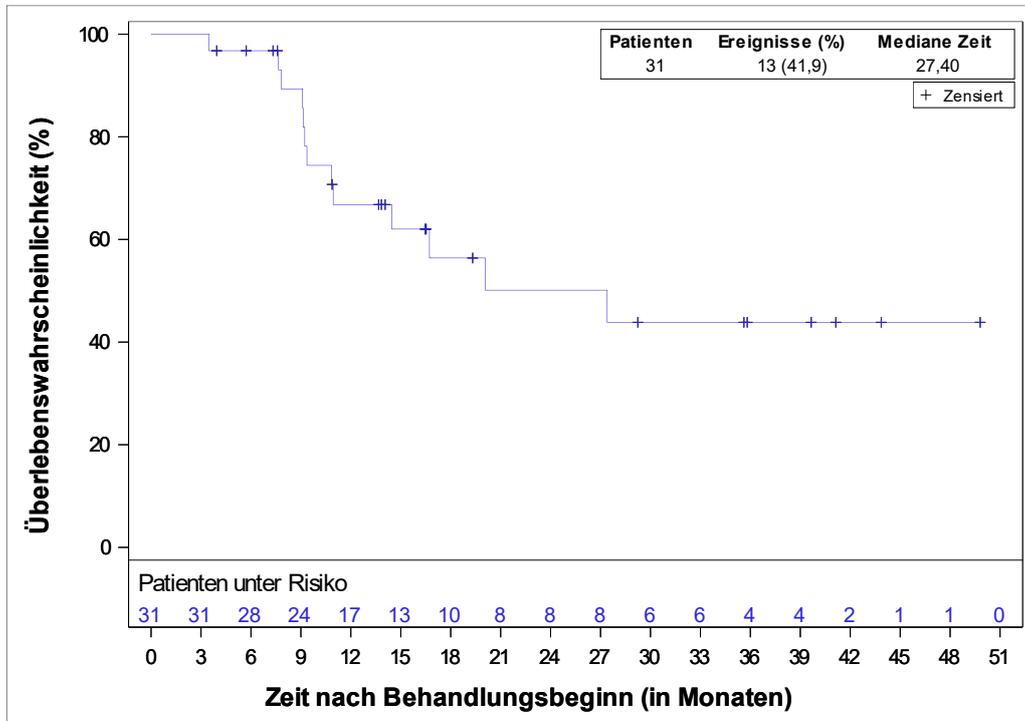
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_pfs_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_pfs_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_effkm_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_pfskm_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Anhang 4-L2.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 13: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	2 (6,5)
Partielles Ansprechen (PR)	24 (77,4)
Stabile Erkrankung (SD)	5 (16,1)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	5 (16,1)
Progressive Erkrankung (PD)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	31 (100,0) [88,8; 100,0]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection; SD: stabile Erkrankung; SD*: stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen.</p> <p>a: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1).</p> <p>b: Die Krankheitskontrollrate [%] ist definiert als Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung 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). Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_bor_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_bor_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 14: Ergebnisse für objektive Ansprechraten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Objektive Ansprechraten (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechraten [95%-KI] ^b	26 (83,9) [66,3; 94,5]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die objektive Ansprechraten (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (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 Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_orr_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_orr_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

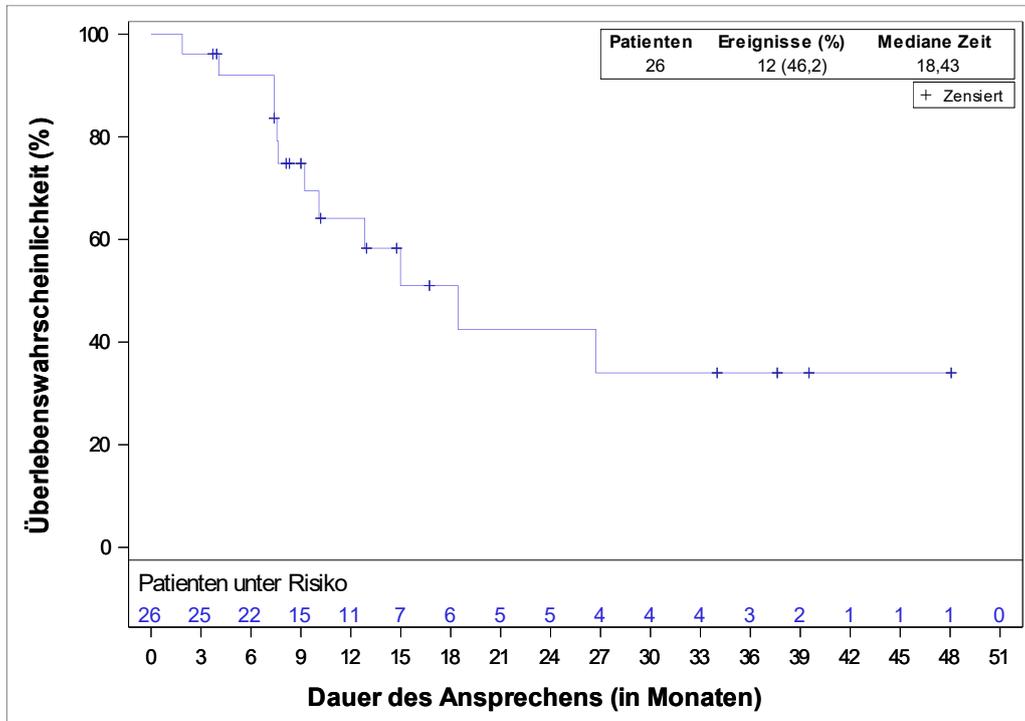
Tabelle 15: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	26
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	11 (42,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (3,8)
Zensiert	14 (53,8)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	9 (34,6)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (3,8)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	2 (7,7)
Abbruch der Behandlung und der Nachbeobachtung verloren gegangen	2 (7,7)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	18,43 [9,23; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	92,0 [71,5; 97,9]
≥ 12 Monate	64,1 [40,4; 80,4]
≥ 18 Monate	51,0 [26,8; 70,9]
≥ 24 Monate	42,5 [18,7; 64,6]
≥ 30 Monate	34,0 [12,1; 57,6]
≥ 36 Monate	34,0 [12,1; 57,6]
≥ 42 Monate	34,0 [12,1; 57,6]
≥ 48 Monate	34,0 [12,1; 57,6]
≥ 54 Monate	NE [NE; NE]
<p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1).</p> <p>c: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023.</p> <p>d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (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. 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 Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_dor_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_dor_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



RET: Rearranged during Transfection.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_effkm_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_dorkm_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 17: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	26
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,77 (0,72; 19,12)
Q1-Q3	1,64-3,65
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	18 (69,2)
≥ 2 und < 4 Monate	4 (15,4)
≥ 4 und < 6 Monate	1 (3,8)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	3 (11,5)
<p>max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Kriterien (Version 1.1). c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt). Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_ttr_tc21.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_ttr_tc21_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Anhang 4-L2.5: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

Tabelle 18: Compliance-Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	159/243 (65,4)
Compliance-Rate^b pro geplante Visite	
Baseline	22/31 (71,0)
Zyklus 3, Tag 1	19/31 (61,3)
Zyklus 5, Tag 1	18/31 (58,1)
Zyklus 7, Tag 1	18/31 (58,1)
Zyklus 9, Tag 1	18/31 (58,1)
Zyklus 11, Tag 1	10/31 (32,3)
Zyklus 13, Tag 1	10/31 (32,3)
Zyklus 16, Tag 1	8/31 (25,8)
Zyklus 19, Tag 1	6/31 (19,4)
Zyklus 22, Tag 1	3/31 (9,7)
Zyklus 25, Tag 1	2/31 (6,5)
Zyklus 28, Tag 1	4/31 (12,9)
Zyklus 31, Tag 1	2/31 (6,5)
Zyklus 34, Tag 1	2/31 (6,5)
Zyklus 37, Tag 1	1/31 (3,2)
Zyklus 40, Tag 1	2/31 (6,5)
Zyklus 43, Tag 1	1/31 (3,2)
Zyklus 46, Tag 1	1/31 (3,2)
Zyklus 49, Tag 1	1/31 (3,2)
Zyklus 52, Tag 1	0/31 (0,0)
Zyklus 55, Tag 1	0/31 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	2/31 (6,5)
Post Year 2 Visite 2	0/31 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	2/31 (6,5)
Post Year 2 Visite 4	1/31 (3,2)
Post Year 2 Visite 6	1/31 (3,2)
Visite zum Ende der Behandlung	5/31 (16,1)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_qlqcomp_tc2l.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcomp2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/observed/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 19: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	159/243 (65,4)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite	
Baseline	22/22 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	19/22 (86,4)
Zyklus 5, Tag 1	18/21 (85,7)
Zyklus 7, Tag 1	18/21 (85,7)
Zyklus 9, Tag 1	18/20 (90,0)
Zyklus 11, Tag 1	10/17 (58,8)
Zyklus 13, Tag 1	10/16 (62,5)
Zyklus 16, Tag 1	8/15 (53,3)
Zyklus 19, Tag 1	6/12 (50,0)
Zyklus 22, Tag 1	3/10 (30,0)
Zyklus 25, Tag 1	2/8 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	4/7 (57,1)
Zyklus 31, Tag 1	2/7 (28,6)
Zyklus 34, Tag 1	2/6 (33,3)
Zyklus 37, Tag 1	1/6 (16,7)
Zyklus 40, Tag 1	2/5 (40,0)
Zyklus 43, Tag 1	1/3 (33,3)
Zyklus 46, Tag 1	1/3 (33,3)
Zyklus 49, Tag 1	1/1 (100,0)
Zyklus 52, Tag 1	0/1 (0,0)
Zyklus 55, Tag 1	0/1 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	2/3 (66,7)
Post Year 2 Visite 2	0/1 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	2/2 (100,0)
Post Year 2 Visite 4	1/1 (100,0)
Post Year 2 Visite 6	1/1 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	5/11 (45,5)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_qlqcomp_tc2l.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqrr2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/observed/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 20: Beobachtungsdauer für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib	
	Teilpopulation B (N = 31)	Teilpopulation B (N' = 22)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Ohne Berücksichtigung der Daten der Post Year 2 Visiten		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	11,27 (0,00; 44,32)	15,36 (1,64; 44,32)
Q1-Q3	0,00-16,95	9,66-26,78
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	10 (32,3)	1 (4,5)
≥ 6 und < 12 Monate	6 (19,4)	6 (27,3)
≥ 12 und < 18 Monate	8 (25,8)	8 (36,4)
≥ 18 und < 24 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
≥ 24 und < 30 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
≥ 30 und < 36 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
≥ 36 und < 42 Monate	3 (9,7)	3 (13,6)
≥ 42 und < 48 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
Unter der Berücksichtigung der Daten inklusive der Post Year 2 Visiten		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	12,48 (0,00; 49,81)	16,49 (1,64; 49,81)
Q1-Q3	0,00-19,65	11,27-35,94
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	10 (32,3)	1 (4,5)
≥ 6 und < 12 Monate	5 (16,1)	5 (22,7)
≥ 12 und < 18 Monate	7 (22,6)	7 (31,8)
≥ 18 und < 24 Monate	2 (6,5)	2 (9,1)
≥ 24 und < 30 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
≥ 30 und < 36 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
≥ 36 und < 42 Monate	3 (9,7)	3 (13,6)
≥ 42 und < 48 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
≥ 48 Monate	1 (3,2)	1 (4,5)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Beobachtungsdauer ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und der letzten EORTC-Beobachtung der jeweiligen Patienten. Für Patienten, die nur eine Baseline-Beobachtung haben, wird die Dauer auf einen Tag gesetzt. Für Patienten ohne Baseline-Beobachtung wird die Dauer auf 0 Tage gesetzt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_followup_q1q_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_fu_q1q_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/observed/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

**Anhang 4-L2.6: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 21: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	46,98 [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

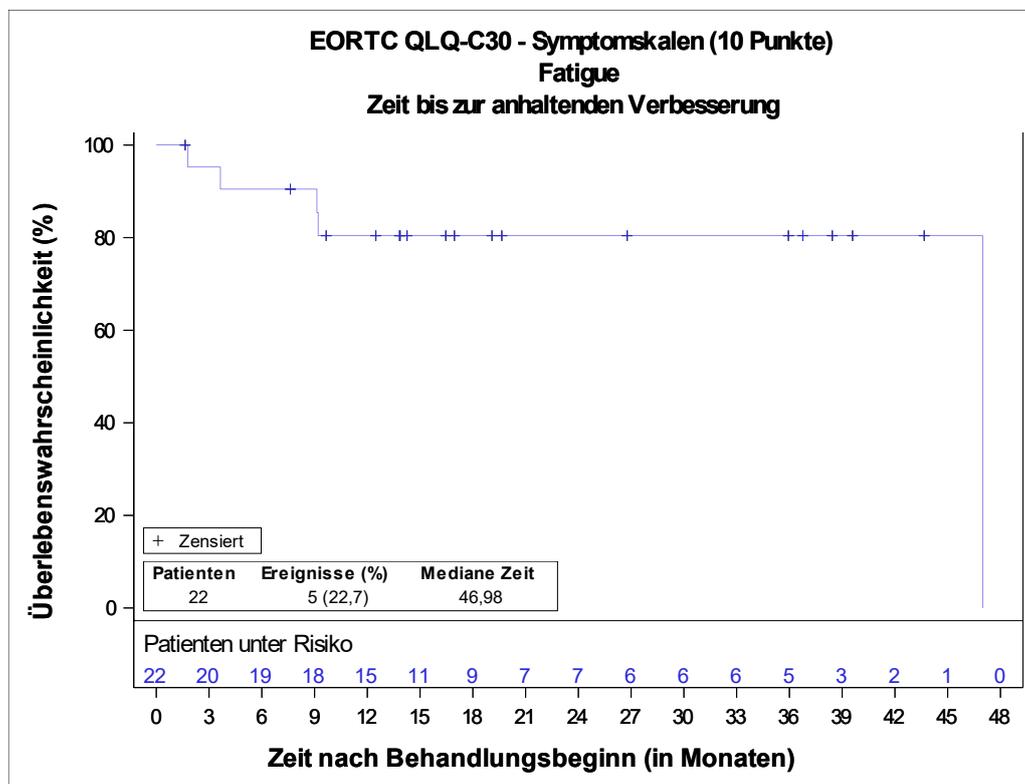
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdfa_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 22: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

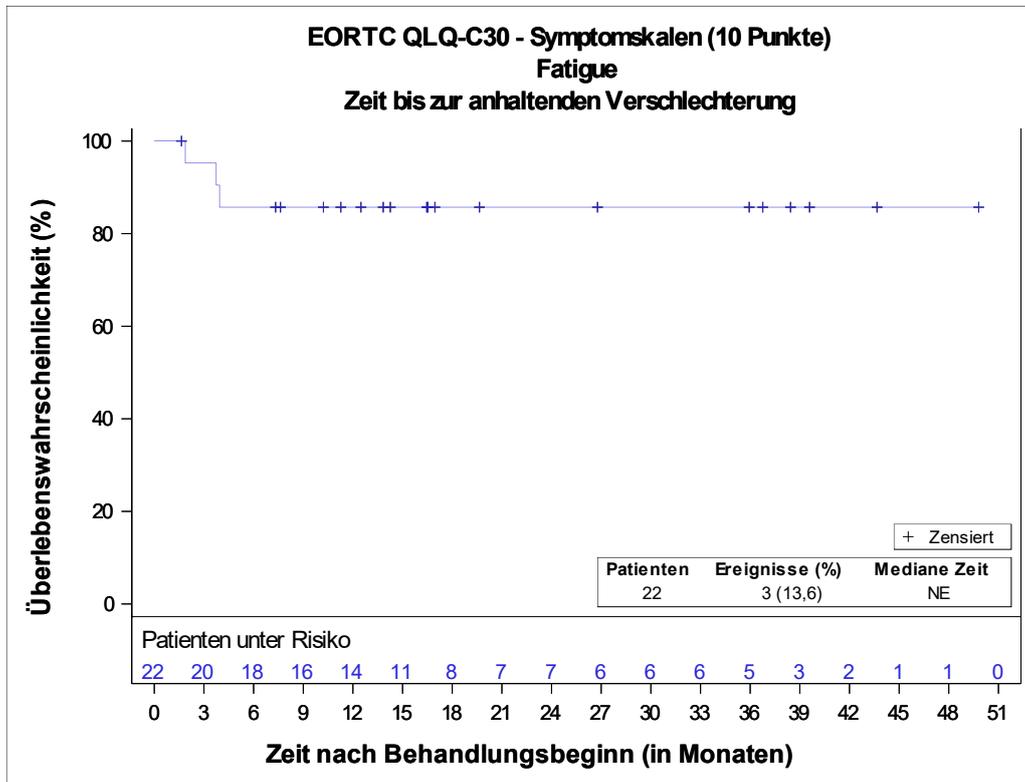
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdafa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 23: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbfa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 24: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,83 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (77,3)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (22,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,33 [1,91; 20,27]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

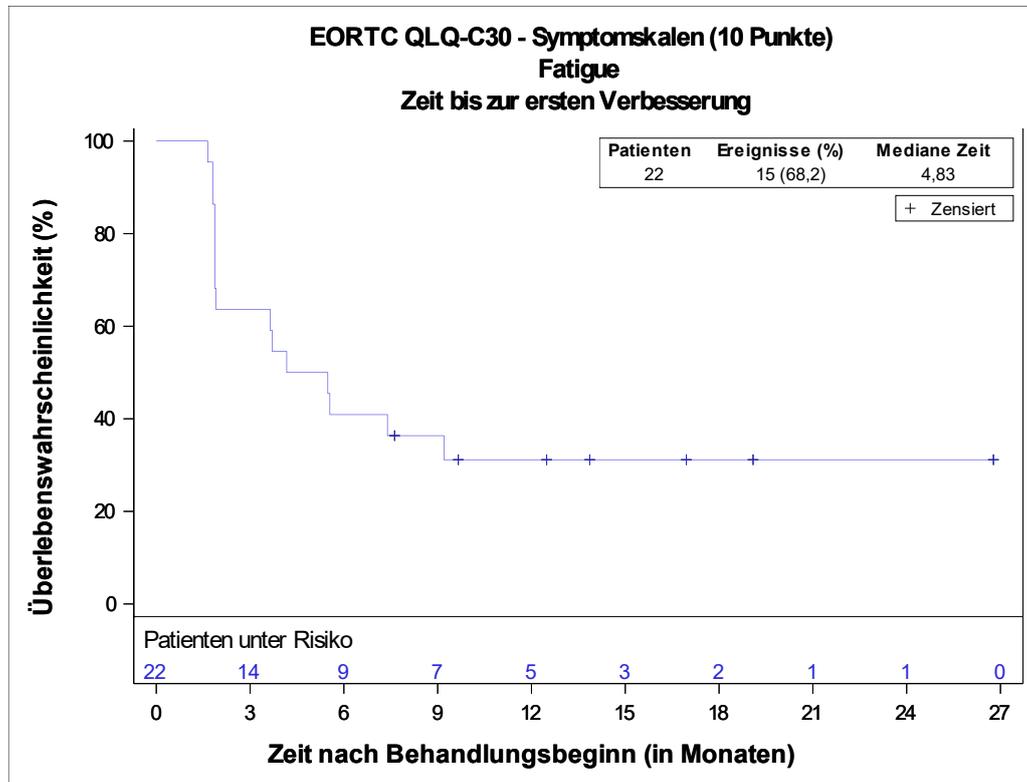
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstffja_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 25: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

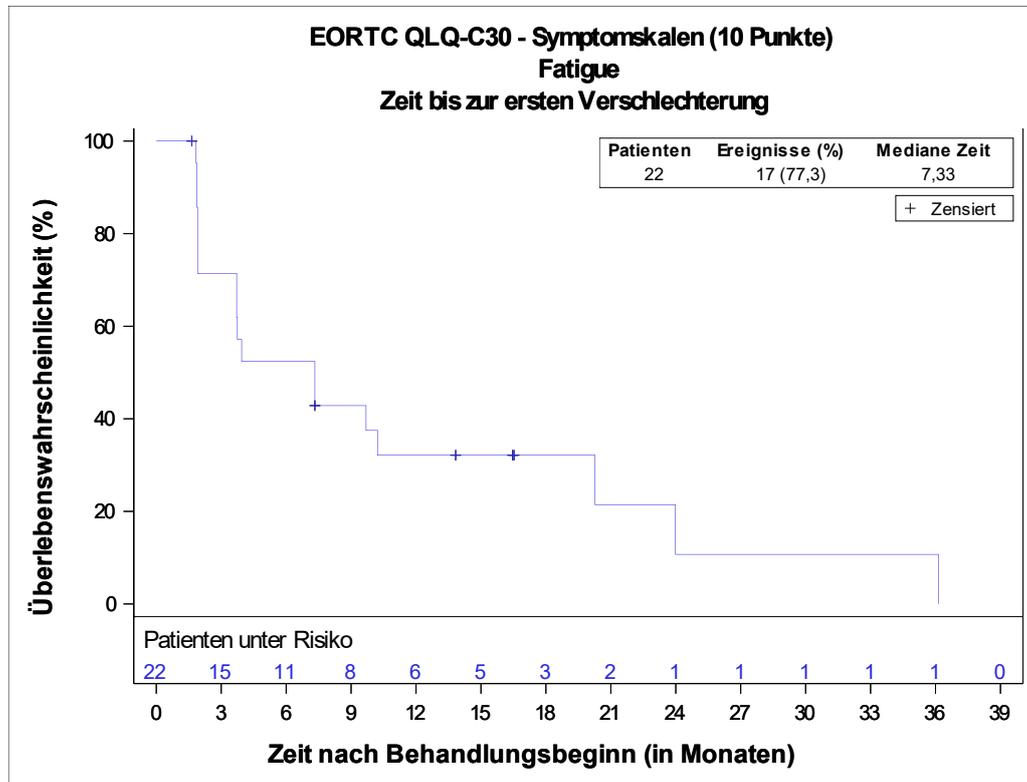
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfafa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 26: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbfa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 27: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	7 (36,8)	5 (26,3)	7 (36,8)
Zyklus 5 Tag 1	7 (38,9)	5 (27,8)	6 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	9 (50,0)	3 (16,7)	6 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	6 (33,3)	5 (27,8)	7 (38,9)
Zyklus 11 Tag 1	5 (50,0)	1 (10,0)	4 (40,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.</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). 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.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

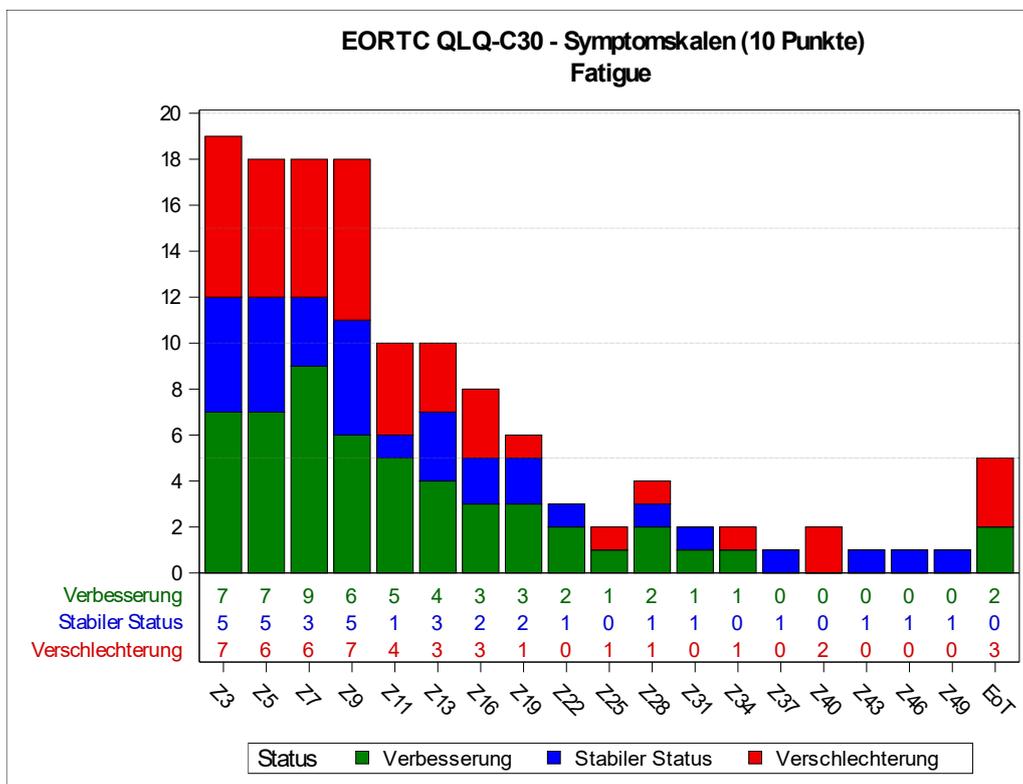
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsf_a_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 28: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsfabc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 29: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	30,8 (26,32)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	1,70
[95%-KI] ^c	[-6,98, 10,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-1,96
[95%-KI] ^c	[-10,88, 6,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-6,91
[95%-KI] ^c	[-15,82, 2,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-5,06
[95%-KI] ^c	[-13,97, 3,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-4,45
[95%-KI] ^c	[-16,41, 7,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-1,84
[95%-KI] ^c	[-13,80, 10,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,96
[95%-KI] ^c	[-20,35, 6,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,67
[95%-KI] ^c	[-21,11, 9,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-8,17

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-30,01, 13,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,95
[95%-KI] ^c	[-23,80, 29,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,17
[95%-KI] ^c	[-18,75, 19,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,20
[95%-KI] ^c	[-33,95, 19,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-7,20
[95%-KI] ^c	[-33,95, 19,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-6,24
[95%-KI] ^c	[-44,08, 31,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	20,57
[95%-KI] ^c	[-6,17, 47,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	2,95
[95%-KI] ^c	[-34,88, 40,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	2,95
[95%-KI] ^c	[-34,88, 40,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	2,95
[95%-KI] ^c	[-34,88, 40,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	11,45
[95%-KI] ^c	[-5,49, 28,39]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

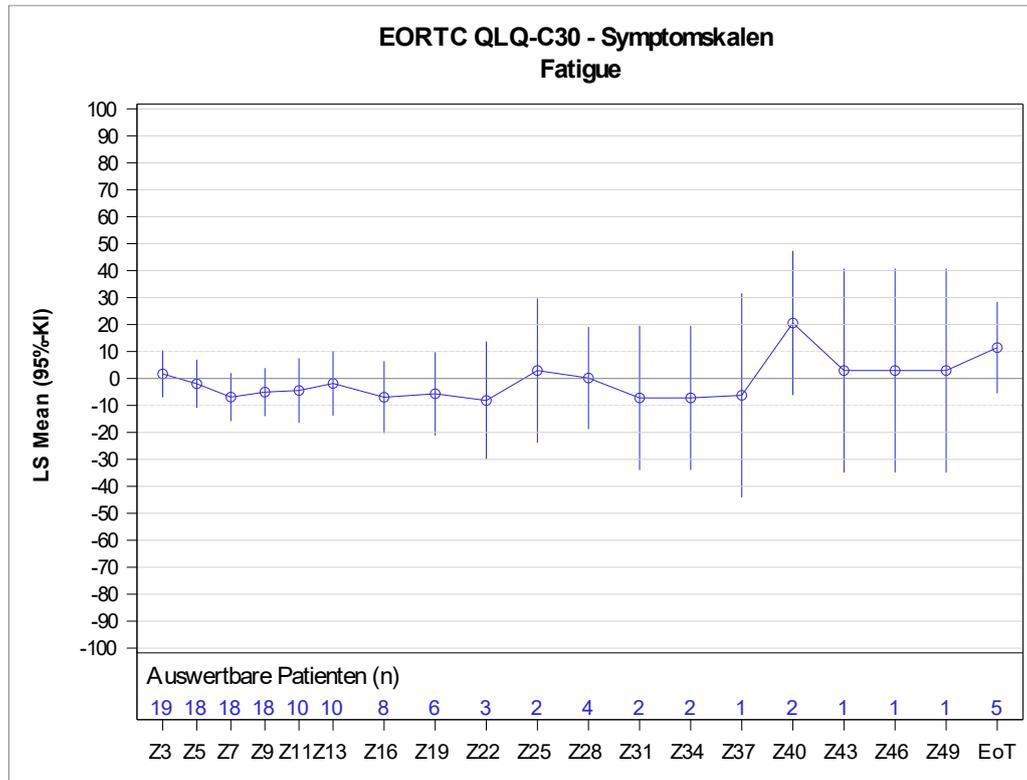
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsfarm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsfalp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 31: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	30,8 (26,32)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	31,6 (22,61)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	1,2 (26,16)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 55,6)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	5 (26,3)
Verschlechterung	7 (36,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	27,5 (21,93)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-0,3 (33,36)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 55,6)
Q1-Q3	-11,1-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (38,9)
Stabiler Status	5 (27,8)
Verschlechterung	6 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	22,8 (17,66)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-6,8 (25,60)
Median (min; max)	-5,6 (-77,8; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (50,0)
Stabiler Status	3 (16,7)
Verschlechterung	6 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	24,7 (19,64)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-4,9 (30,30)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	5 (27,8)
Verschlechterung	7 (38,9)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	25,6 (18,92)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-5,6 (18,33)
Median (min; max)	-5,6 (-44,4; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (50,0)
Stabiler Status	1 (10,0)
Verschlechterung	4 (40,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	27,8 (22,98)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	11,1-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-1,1 (24,26)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	3 (30,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	22,2 (11,88)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-4,2 (24,44)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	2 (25,0)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	24,1 (10,92)
Median (min; max)	27,8 (11,1; 33,3)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (11,65)
Median (min; max)	-5,6 (-22,2; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (50,0)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	-11,1 (11,11)
Median (min; max)	-11,1 (-22,2; 0,0)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (15,71)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 11,1)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	30,6 (18,98)
Median (min; max)	27,8 (11,1; 55,6)
Q1-Q3	16,7-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-2,8 (18,98)
Median (min; max)	-5,6 (-22,2; 22,2)
Q1-Q3	-16,7-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	22,2 (0,00)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-5,6 (7,86)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 (23,57)
Median (min; max)	-5,6 (-22,2; 11,1)
Q1-Q3	-22,2-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	22,2 (NE)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	22,2 (15,71)
Median (min; max)	22,2 (11,1; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	11,1-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	61,1 (39,28)
Median (min; max)	61,1 (33,3; 88,9)
Q1-Q3	33,3-88,9
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	27,8 (39,28)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 55,6)
Q1-Q3	0,0-55,6
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	27,8 (7,86)
Median (min; max)	27,8 (22,2; 33,3)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	44,4 (NE)
Median (min; max)	44,4 (44,4; 44,4)
Q1-Q3	44,4-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	11,1 (NE)
Median (min; max)	11,1 (11,1; 11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	22,2 (NE)
Median (min; max)	22,2 (22,2; 22,2)
Q1-Q3	22,2-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-11,1 (NE)
Median (min; max)	-11,1 (-11,1; -11,1)
Q1-Q3	-11,1--11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	42,2 (14,49)
Median (min; max)	44,4 (22,2; 55,6)
Q1-Q3	33,3-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (18,59)
Median (min; max)	11,1 (-11,1; 33,3)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	3 (60,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

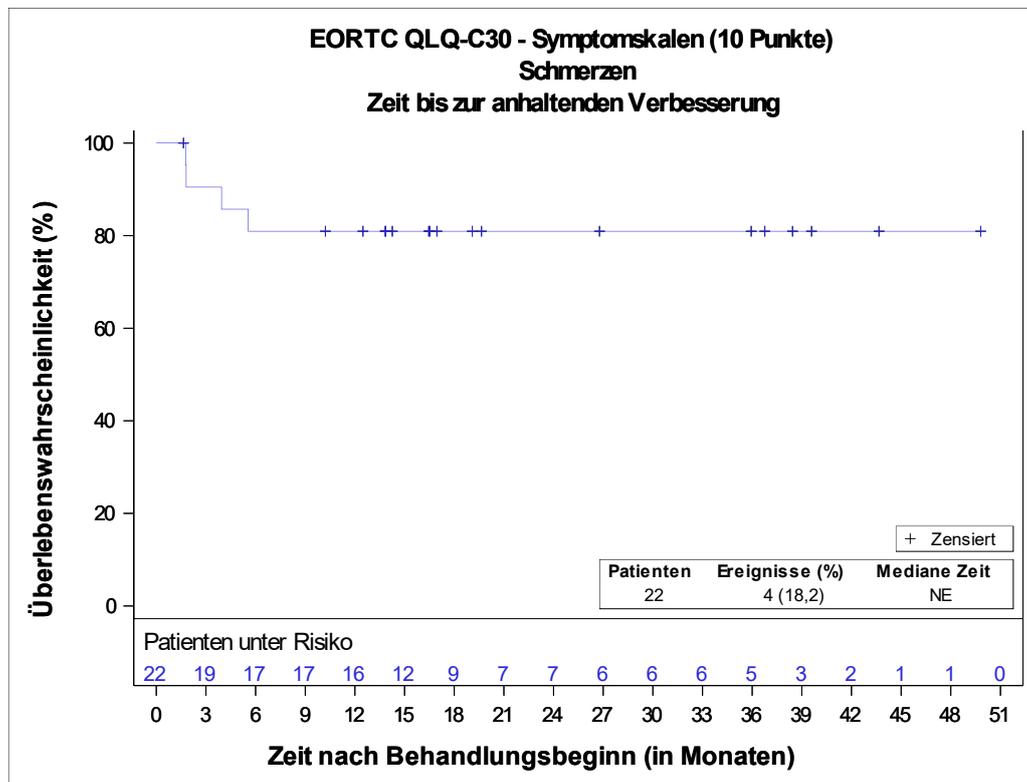
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsfasm2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 32: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,19; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdpa_10p_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 33: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

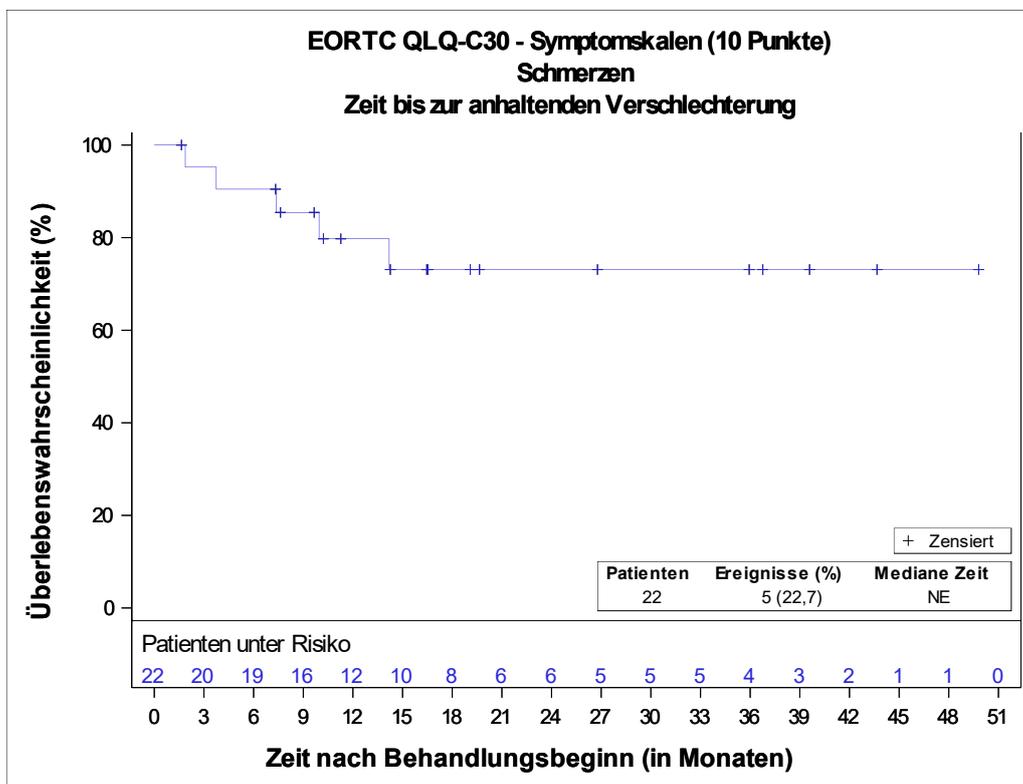
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdapa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 34: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbpa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 35: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (72,7)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (27,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,07 [1,91; 23,98]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

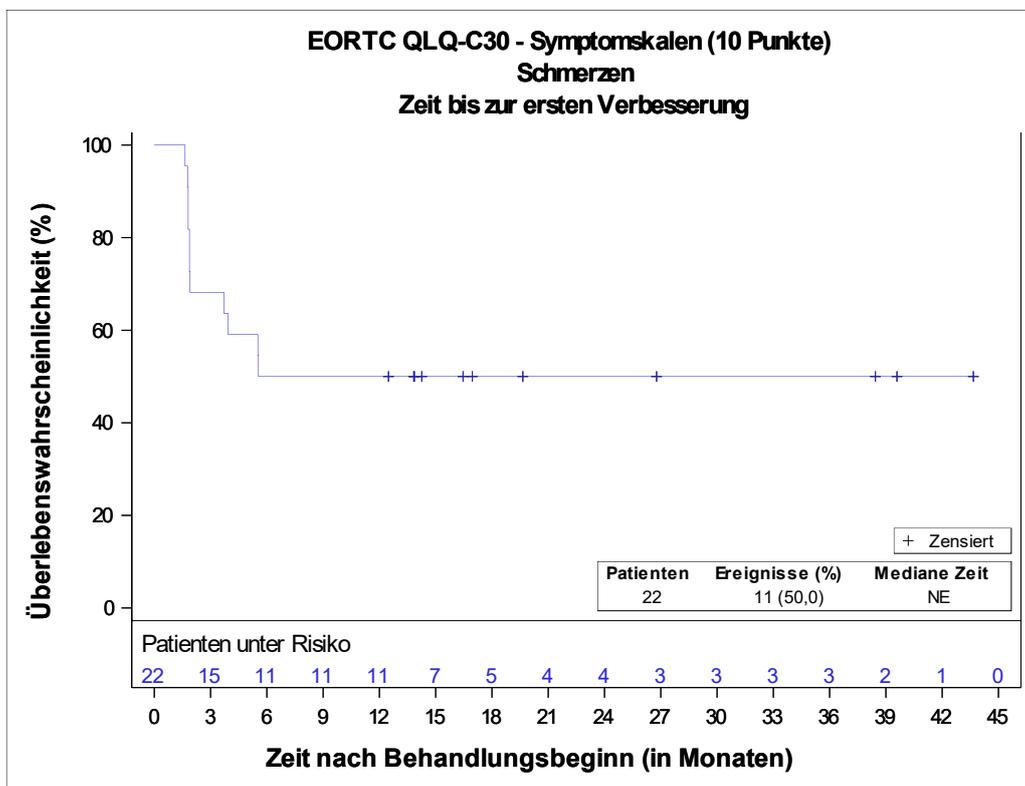
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfpa_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 36: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

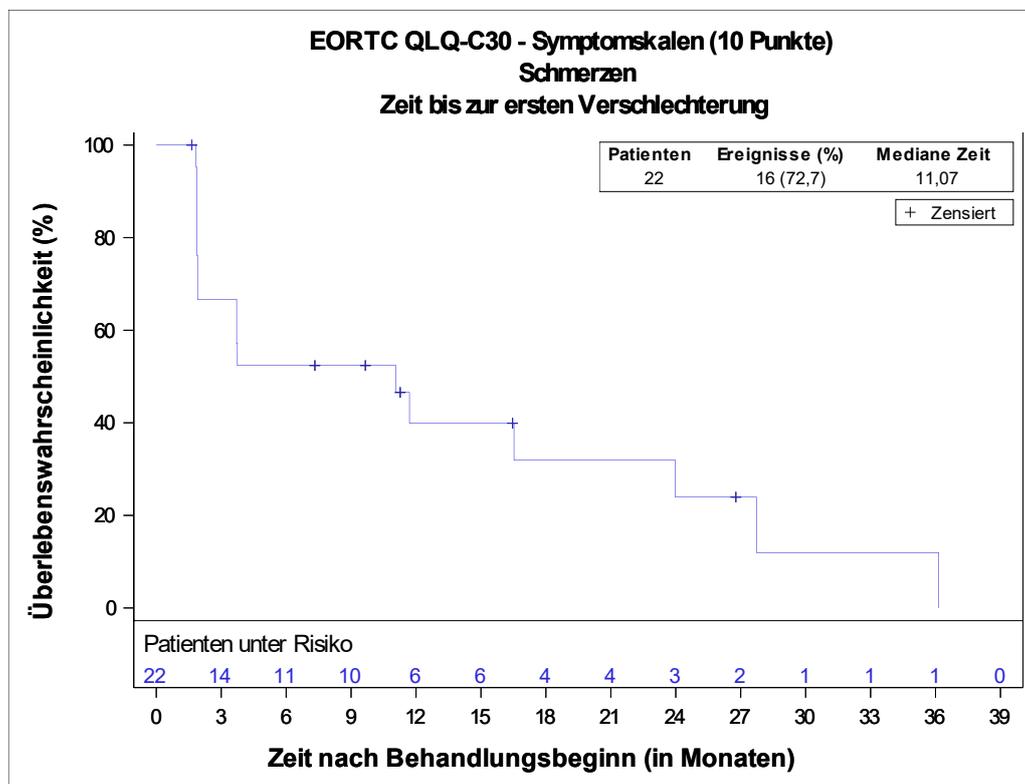
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfapa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 37: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbpa_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 38: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	7 (36,8)	5 (26,3)	7 (36,8)
Zyklus 5 Tag 1	5 (27,8)	6 (33,3)	7 (38,9)
Zyklus 7 Tag 1	7 (38,9)	8 (44,4)	3 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

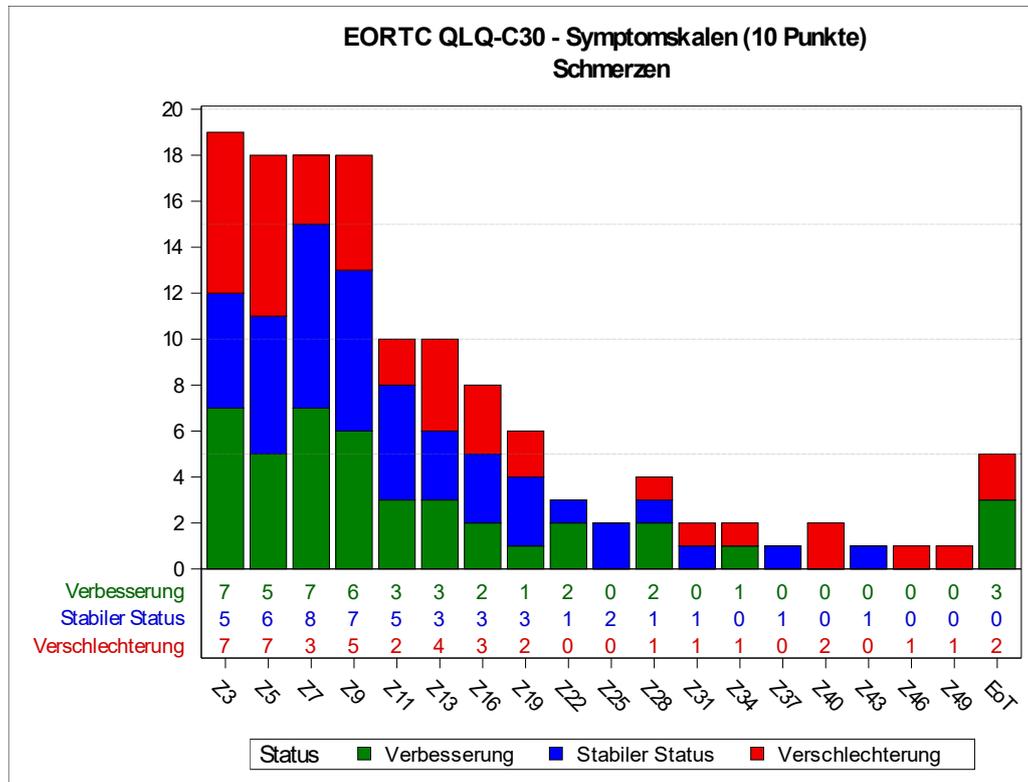
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqspa_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 39: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqspabc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 40: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	22,7 (28,89)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	1,06
[95%-KI] ^c	[-7,53, 9,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-1,13
[95%-KI] ^c	[-9,96, 7,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-11,23
[95%-KI] ^c	[-20,06, -2,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-5,76
[95%-KI] ^c	[-14,59, 3,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-7,97
[95%-KI] ^c	[-19,82, 3,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-3,13
[95%-KI] ^c	[-14,98, 8,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-8,43
[95%-KI] ^c	[-21,71, 4,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	13,87
[95%-KI] ^c	[-1,44, 29,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-5,57

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-27,21, 16,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,04
[95%-KI] ^c	[-23,45, 29,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,20
[95%-KI] ^c	[-11,53, 25,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,86
[95%-KI] ^c	[-22,63, 30,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,04
[95%-KI] ^c	[-23,45, 29,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-4,47
[95%-KI] ^c	[-41,93, 32,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	28,04
[95%-KI] ^c	[1,55, 54,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,54
[95%-KI] ^c	[-26,95, 48,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	27,21
[95%-KI] ^c	[-10,28, 64,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	27,21
[95%-KI] ^c	[-10,28, 64,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,79
[95%-KI] ^c	[-19,62, 14,04]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

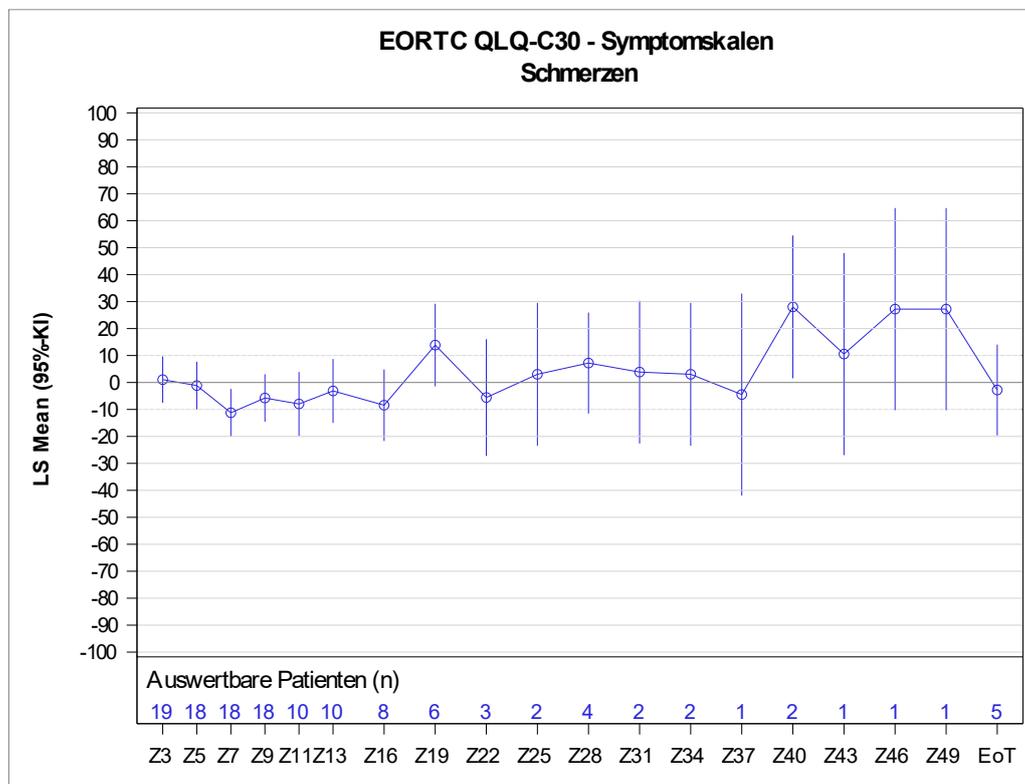
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsparm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 41: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqspalp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 42: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	22,7 (28,89)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	22,8 (24,35)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	0,0 (31,43)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	5 (26,3)
Verschlechterung	7 (36,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	20,4 (19,43)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	0,0 (35,70)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	6 (33,3)
Verschlechterung	7 (38,9)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	10,2 (14,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-9,3 (24,40)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (38,9)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	15,7 (14,54)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-4,6 (29,04)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	13,3 (13,15)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-5,0 (26,12)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	18,3 (14,59)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-1,7 (30,88)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	3 (30,0)
Verschlechterung	4 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	12,5 (11,79)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-2,1 (30,13)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	36,1 (32,35)
Median (min; max)	25,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	8,3 (20,41)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	-11,1 (9,62)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	25,0 (11,79)
Median (min; max)	25,0 (16,7; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
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)	4
Mittelwert (STD)	29,2 (25,00)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 66,7)
Q1-Q3	16,7-41,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (31,55)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	-16,7-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	25,0 (11,79)
Median (min; max)	25,0 (16,7; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	25,0 (11,79)
Median (min; max)	25,0 (16,7; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	25,0 (11,79)
Median (min; max)	25,0 (16,7; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	50,0 (NE)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	50,0 (NE)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (0,00)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (0,00)
Median (min; max)	50,0 (50,0; 50,0)
Q1-Q3	50,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (23,57)
Median (min; max)	33,3 (16,7; 50,0)
Q1-Q3	16,7-50,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (27,39)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-13,3 (39,79)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (60,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (40,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqspasm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

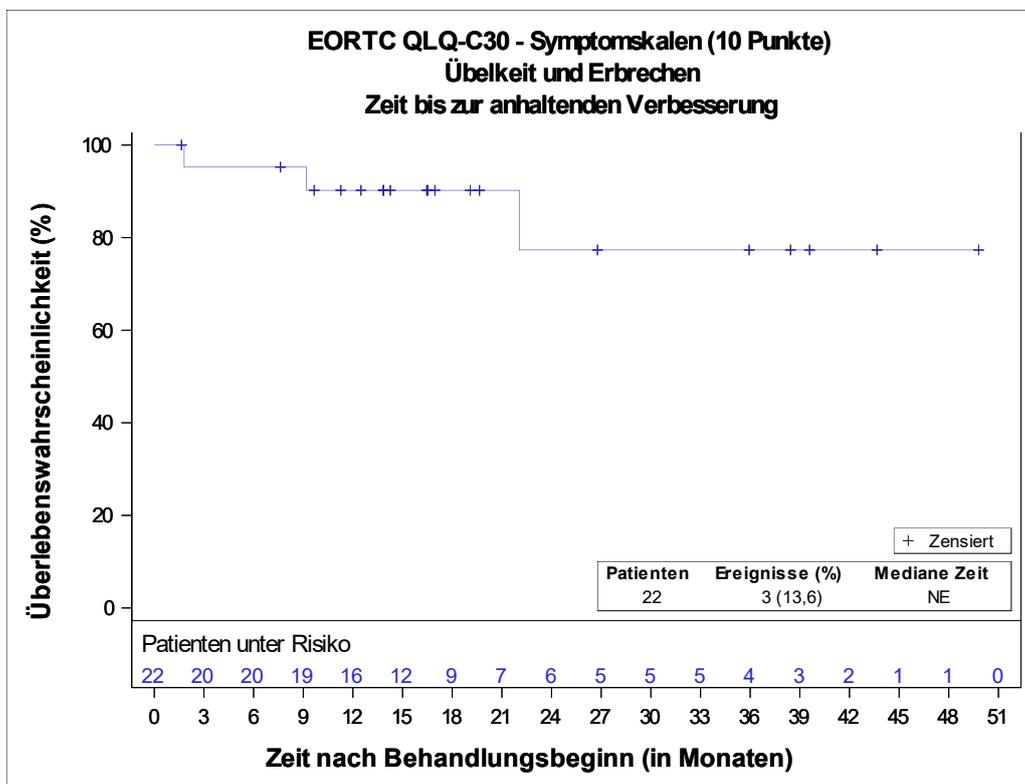
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 43: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [22,05; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	22 (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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdnv_10p_tc21_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

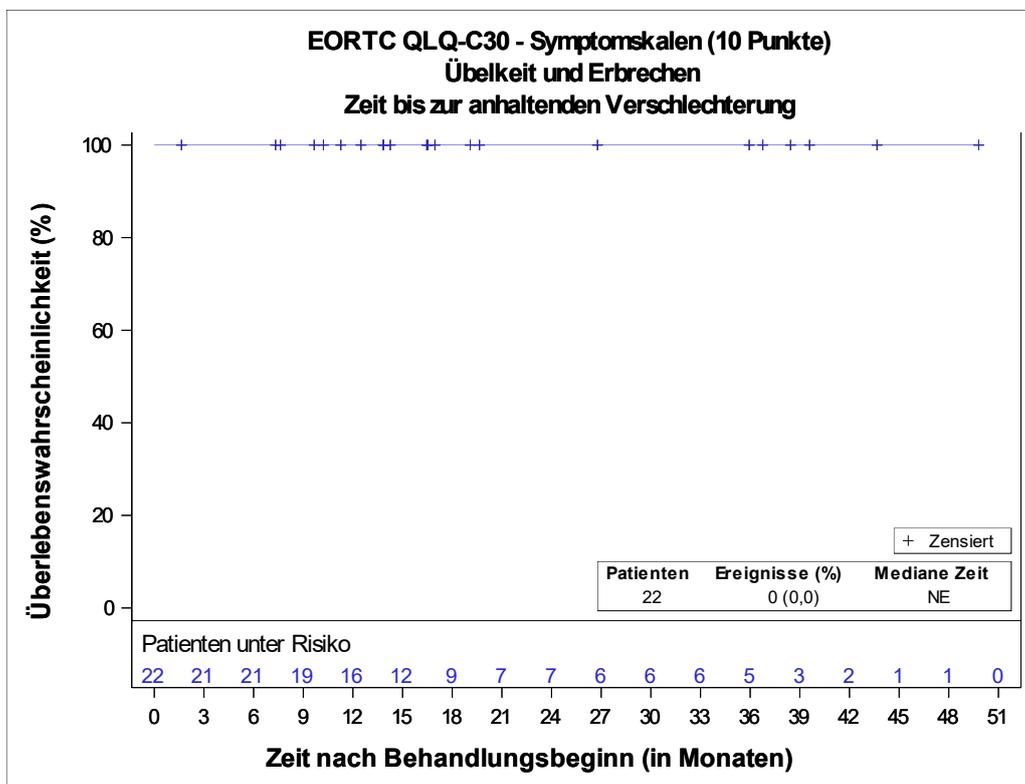
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdanv_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Abbildung 45: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbnv_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 46: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomcores 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (31,8)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (68,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	36,14 [23,98; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

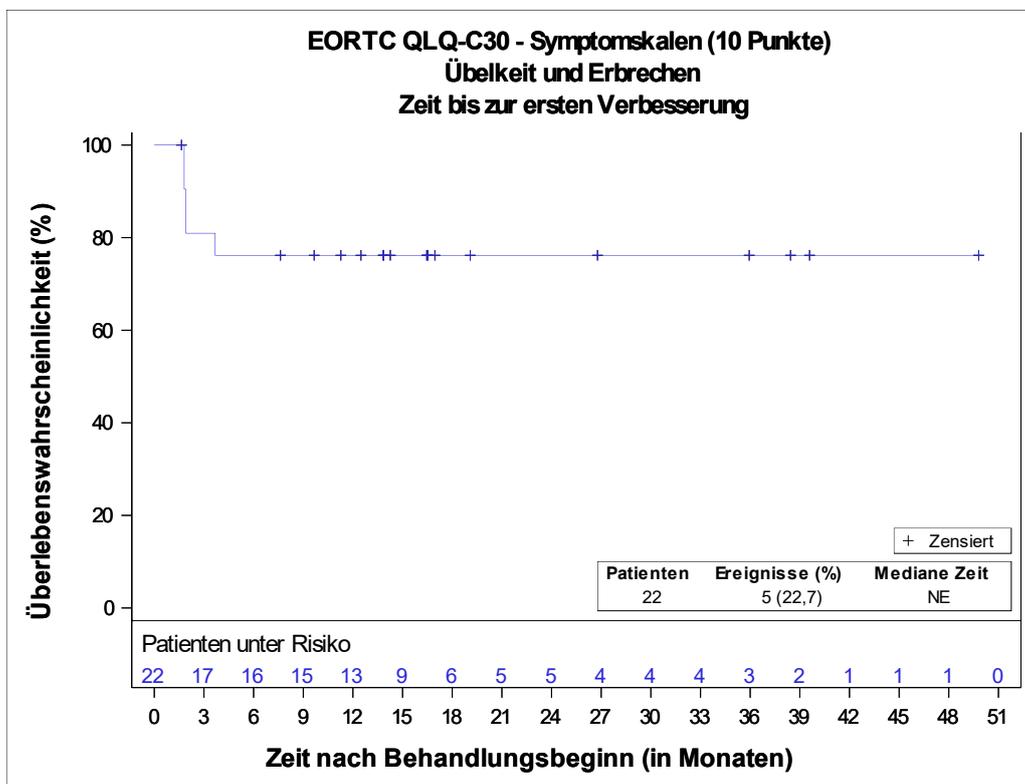
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfiv_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 47: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

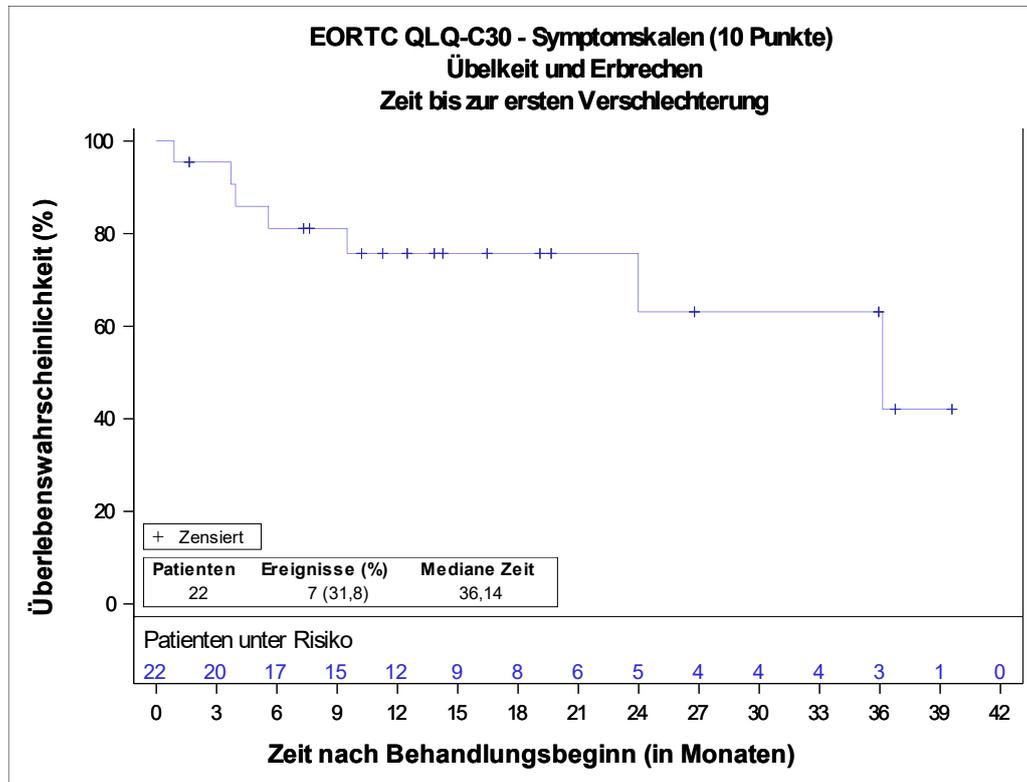
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfenv_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 48: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbnv_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 49: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	4 (21,1)	15 (78,9)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (22,2)	13 (72,2)	1 (5,6)
Zyklus 7 Tag 1	4 (22,2)	13 (72,2)	1 (5,6)
Zyklus 9 Tag 1	2 (11,1)	14 (77,8)	2 (11,1)
Zyklus 11 Tag 1	2 (20,0)	7 (70,0)	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (10,0)	9 (90,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

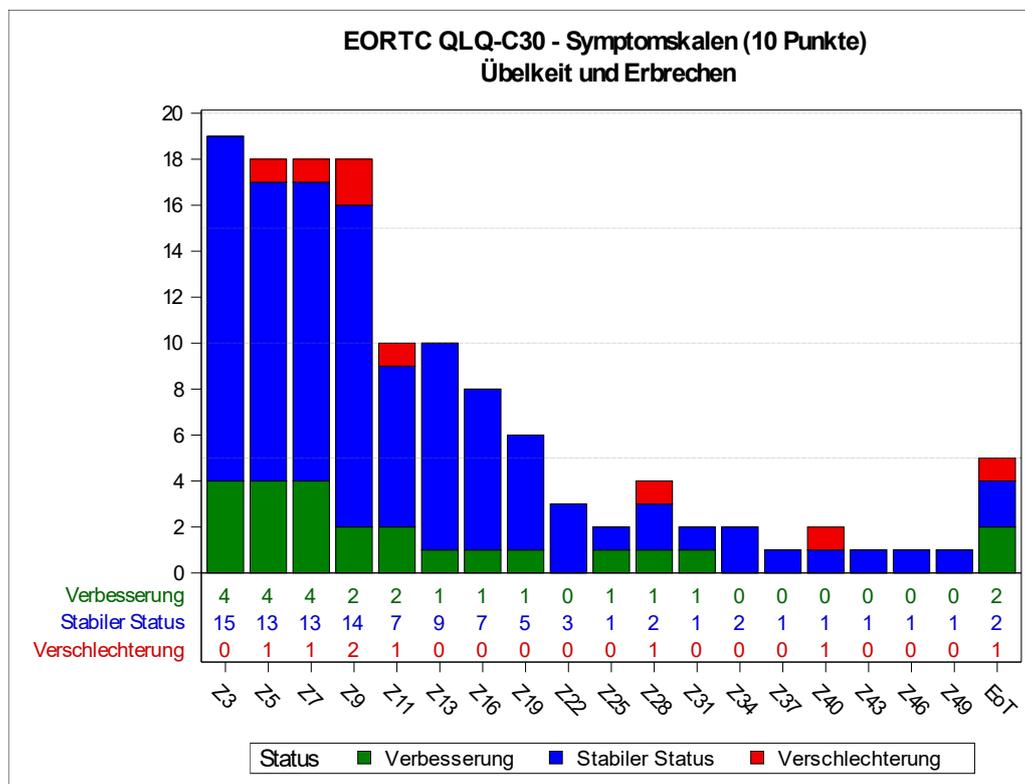
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsnv_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 50: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsnvbc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 51: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	8,3 (15,21)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-5,00
[95%-KI] ^c	[-9,17, -0,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-3,14
[95%-KI] ^c	[-7,42, 1,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-4,99
[95%-KI] ^c	[-9,27, -0,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-1,29
[95%-KI] ^c	[-5,57, 2,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-4,22
[95%-KI] ^c	[-9,97, 1,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-5,56
[95%-KI] ^c	[-11,33, 0,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-5,64
[95%-KI] ^c	[-12,08, 0,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,78
[95%-KI] ^c	[-13,20, 1,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-0,75

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-11,22, 9,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,84
[95%-KI] ^c	[-19,67, 5,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	9,03
[95%-KI] ^c	[-0,07, 18,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-0,11
[95%-KI] ^c	[-13,00, 12,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,24
[95%-KI] ^c	[-18,09, 7,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,24
[95%-KI] ^c	[-23,40, 12,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	11,42
[95%-KI] ^c	[-1,43, 24,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,24
[95%-KI] ^c	[-23,40, 12,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,24
[95%-KI] ^c	[-23,40, 12,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,24
[95%-KI] ^c	[-23,40, 12,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	2,84
[95%-KI] ^c	[-5,28, 10,96]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

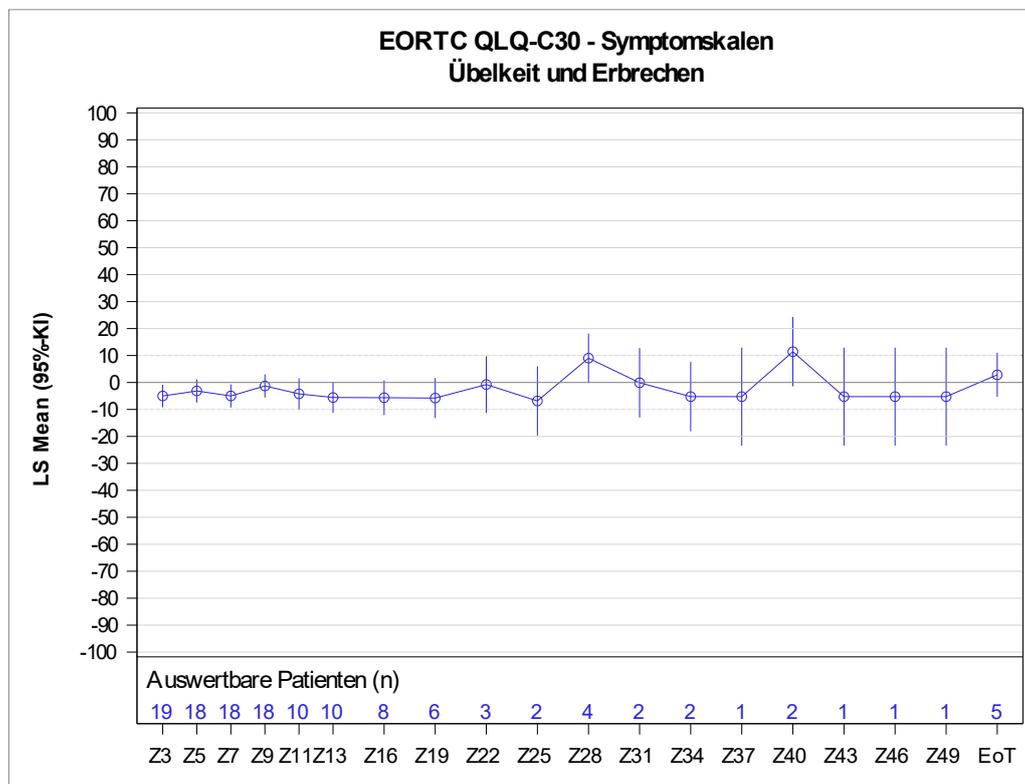
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsnvm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 52: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsnvp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 53: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	8,3 (15,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Zyklus 3 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 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-6,1 (13,84)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 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 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	3,7 (9,14)
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)	18
Mittelwert (STD)	-4,6 (16,96)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	13 (72,2)
Verschlechterung	1 (5,6)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	1,9 (5,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-6,5 (16,31)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	13 (72,2)
Verschlechterung	1 (5,6)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	5,6 (9,90)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-2,8 (15,39)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (11,1)
Stabiler Status	14 (77,8)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	1,7 (5,27)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-1,7 (9,46)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	7 (70,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
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	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-1,7 (5,27)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	9 (90,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-2,1 (5,89)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	7 (87,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (6,80)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 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)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
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)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (20,97)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
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
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
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)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	10,0 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (20,41)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsnvsm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

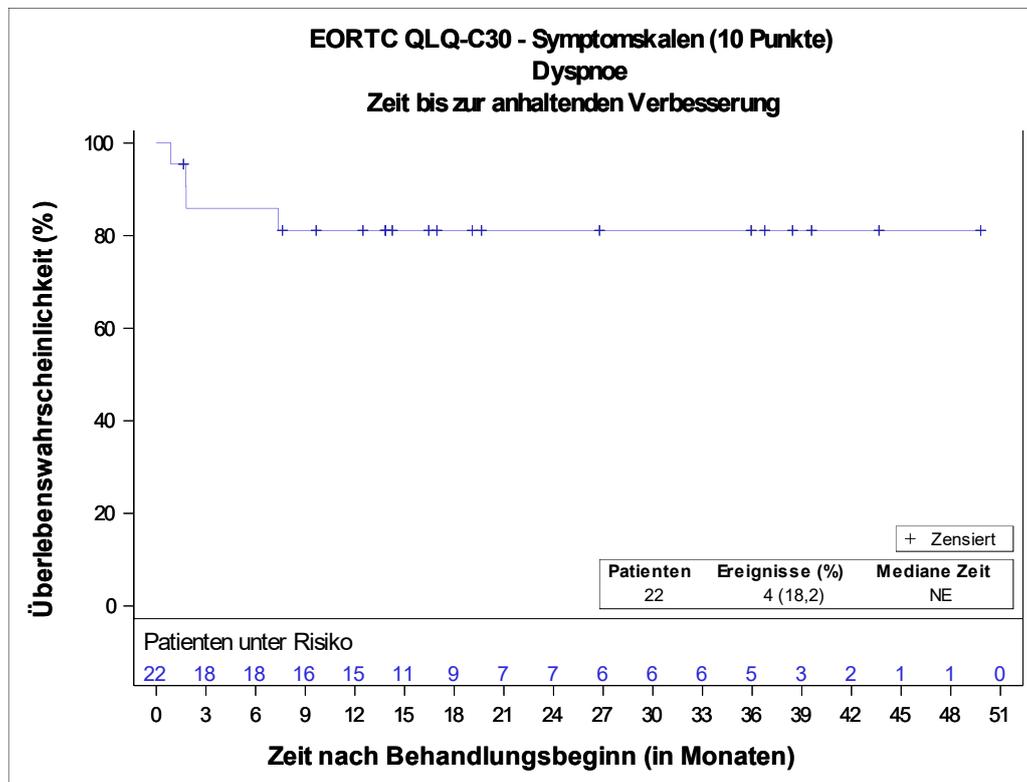
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 54: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [32,92; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstddy_10p_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 55: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

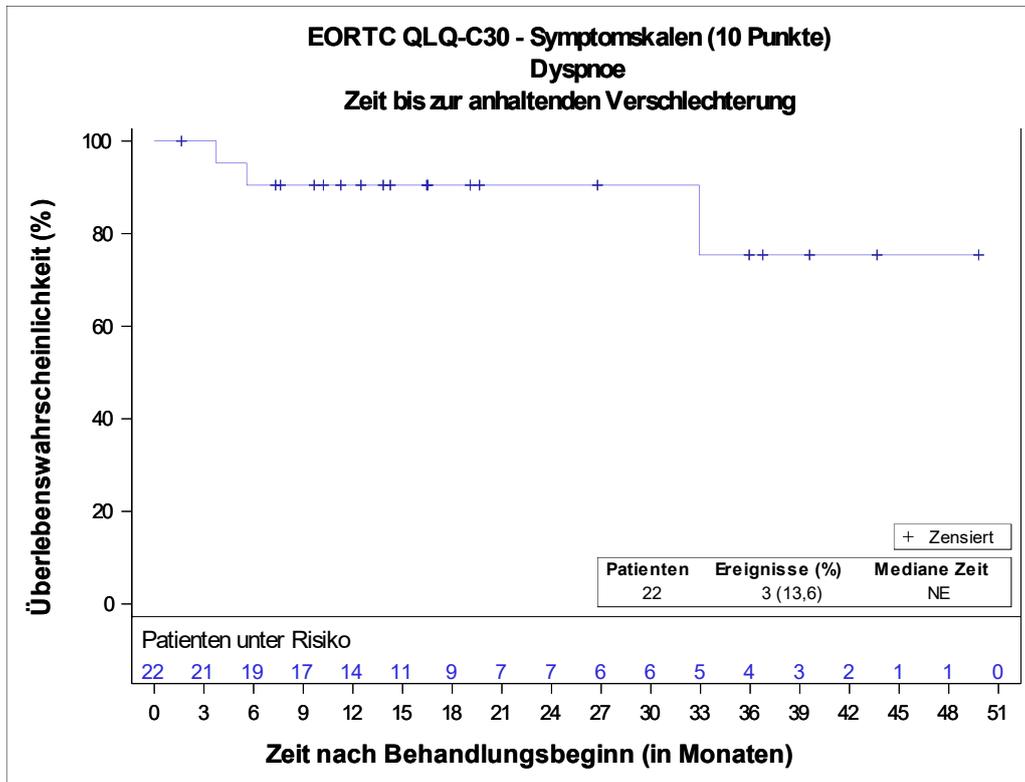
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdady_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 56: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbdy_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomcores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (59,1)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (40,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,70 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
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: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

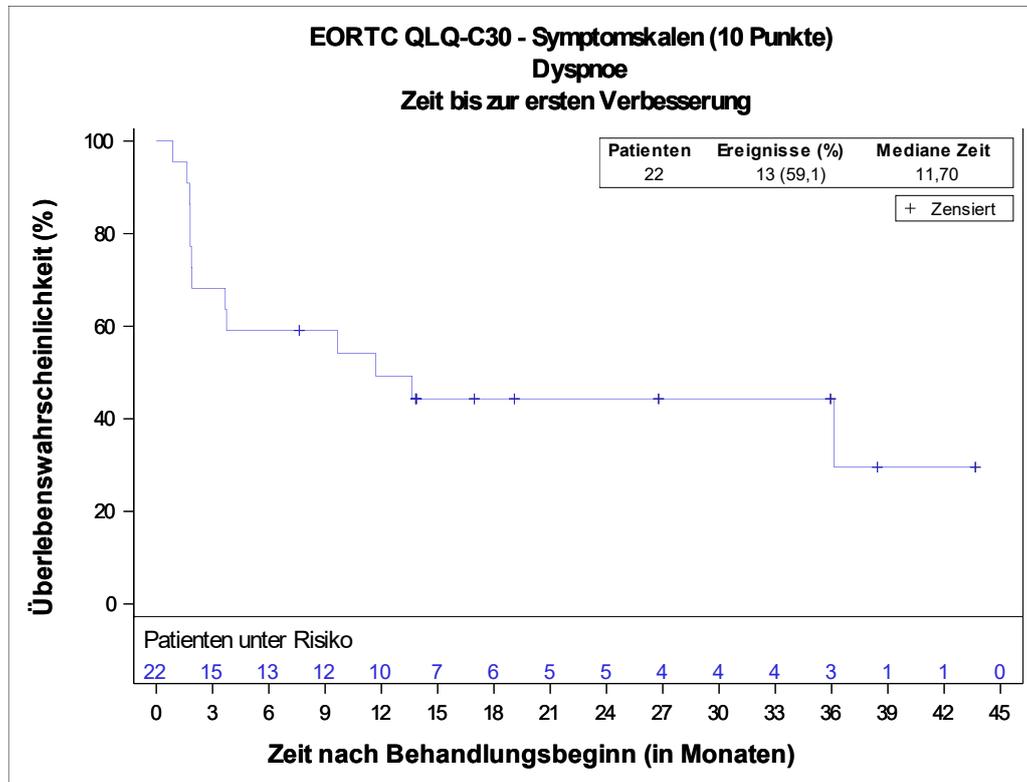
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfdy_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 58: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

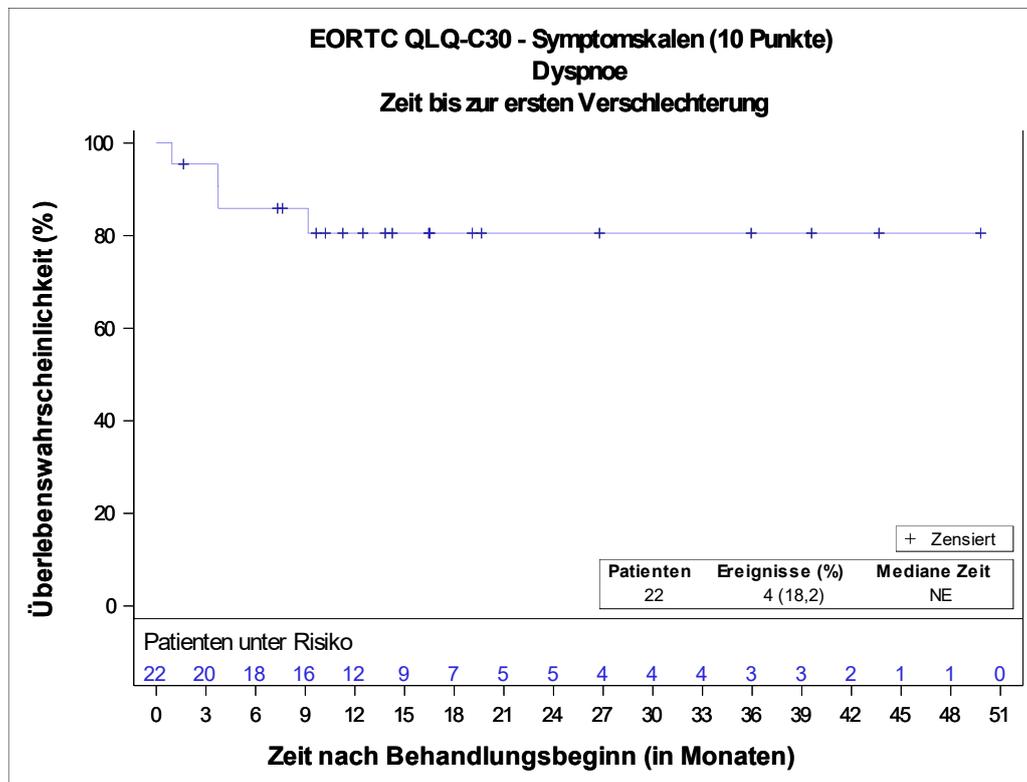
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfady_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 59: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbdy_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 60: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)
Zyklus 5 Tag 1	7 (38,9)	9 (50,0)	2 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (22,2)	12 (66,7)	2 (11,1)
Zyklus 9 Tag 1	6 (33,3)	10 (55,6)	2 (11,1)
Zyklus 11 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

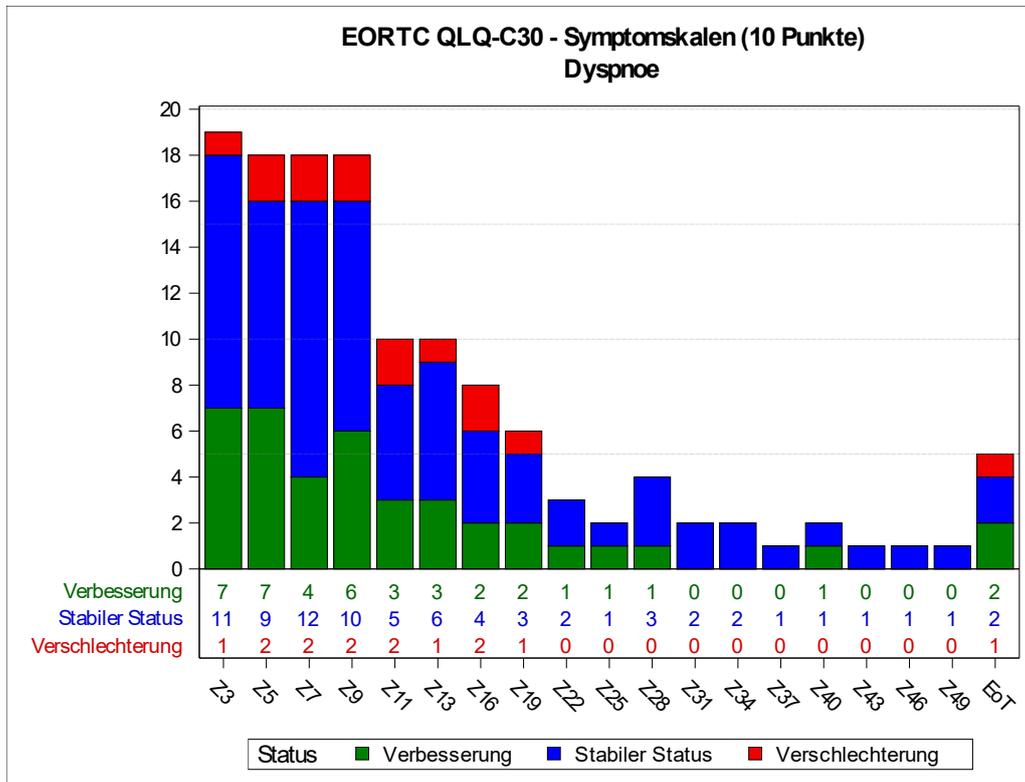
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdyc_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 61: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc21.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdyc_10p_tc21_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 62: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

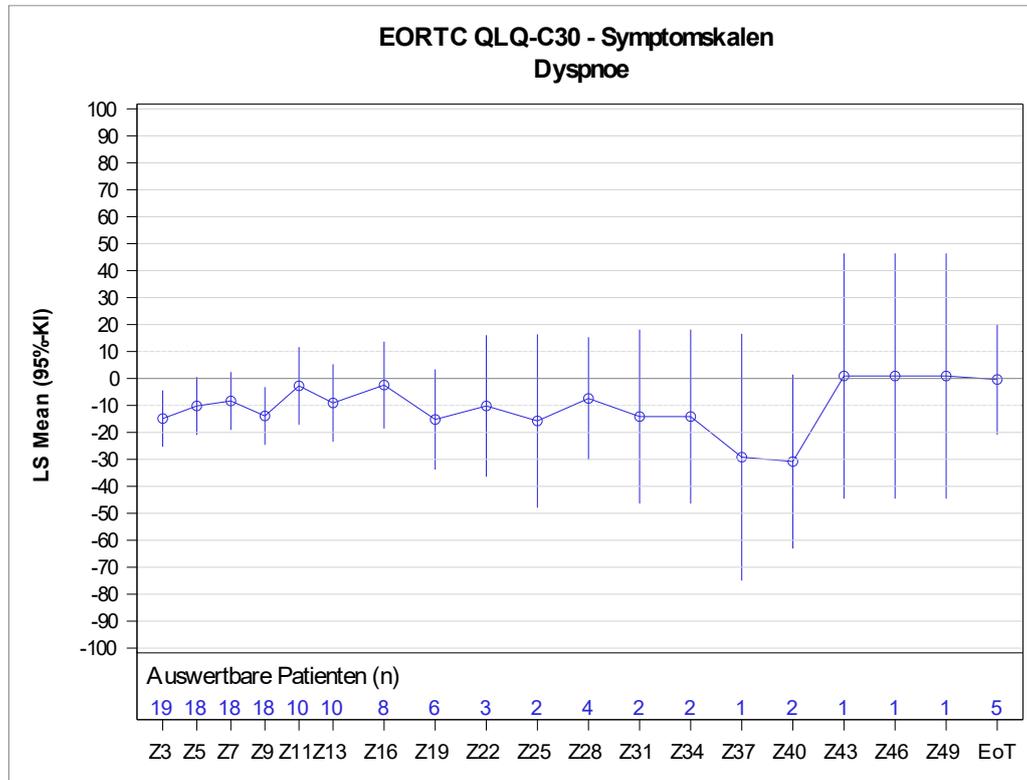
Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	33,3 (27,22)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-14,87
[95%-KI] ^c	[-25,30, -4,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-10,19
[95%-KI] ^c	[-20,91, 0,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-8,34
[95%-KI] ^c	[-19,06, 2,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-13,90
[95%-KI] ^c	[-24,62, -3,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-2,74
[95%-KI] ^c	[-17,13, 11,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-9,08
[95%-KI] ^c	[-23,46, 5,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-2,44
[95%-KI] ^c	[-18,56, 13,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-15,21
[95%-KI] ^c	[-33,79, 3,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,19

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-36,45, 16,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-15,75
[95%-KI] ^c	[-47,90, 16,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-7,41
[95%-KI] ^c	[-30,15, 15,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,13
[95%-KI] ^c	[-46,38, 18,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,13
[95%-KI] ^c	[-46,38, 18,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-29,19
[95%-KI] ^c	[-74,94, 16,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-30,80
[95%-KI] ^c	[-63,05, 1,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	0,92
[95%-KI] ^c	[-44,56, 46,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	0,92
[95%-KI] ^c	[-44,56, 46,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	0,92
[95%-KI] ^c	[-44,56, 46,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,37
[95%-KI] ^c	[-20,83, 20,09]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc21.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdym_tc21_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 63: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdylp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 64: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	33,3 (27,22)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	17,5 (20,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-15,8 (34,01)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 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 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	22,2 (22,87)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-11,1 (32,34)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (38,9)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	24,1 (15,36)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-9,3 (29,83)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	12 (66,7)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	18,5 (17,04)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-14,8 (34,72)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	30,0 (33,15)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-6,7 (40,98)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	23,3 (22,50)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-10,0 (27,44)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	29,2 (33,03)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (48,59)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (18,26)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (34,43)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 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
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)	4
Mittelwert (STD)	25,0 (16,67)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	16,7-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
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)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	33,3 (40,82)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-13,3 (38,01)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdysm2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 65: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [28,55; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

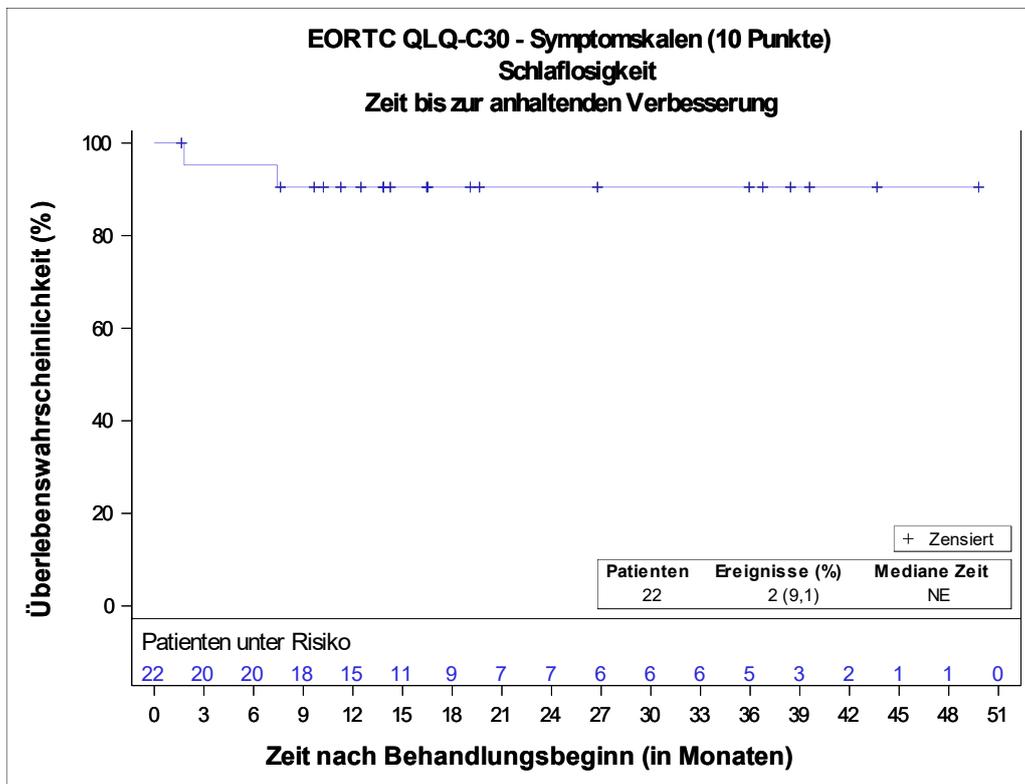
Program Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas

Output Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdsl_10p_tc2l_eff.rf

Data Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 66: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

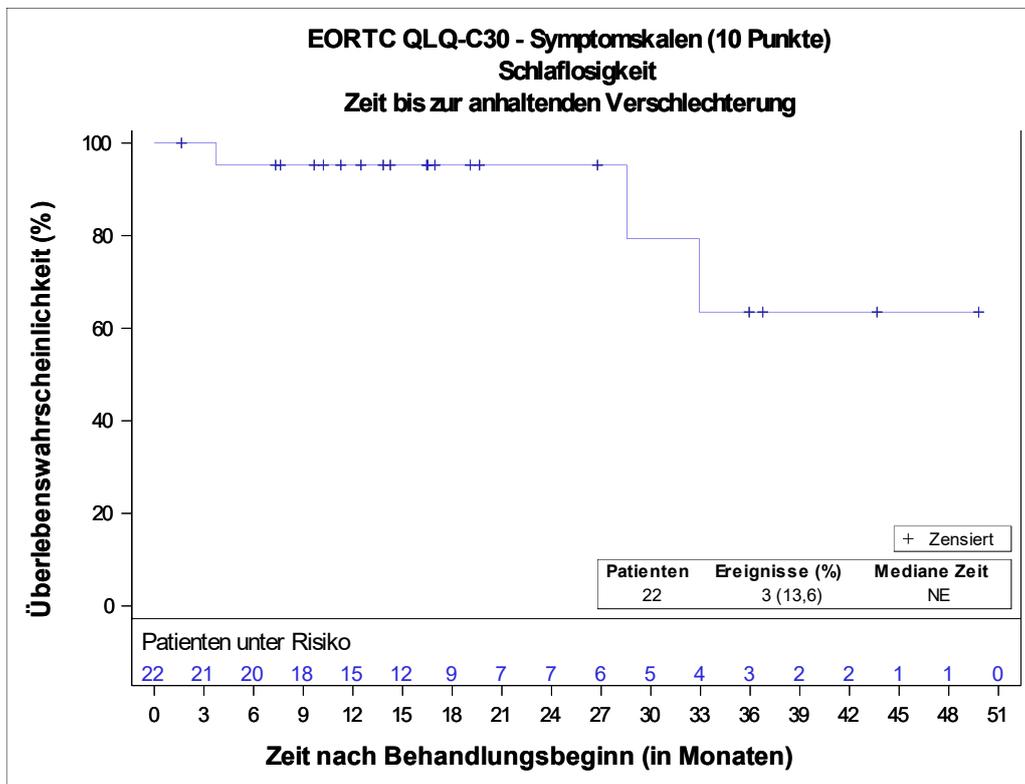
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdasl_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbsl_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 68: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,23 [1,91; 20,27]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	16,53 [7,33; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

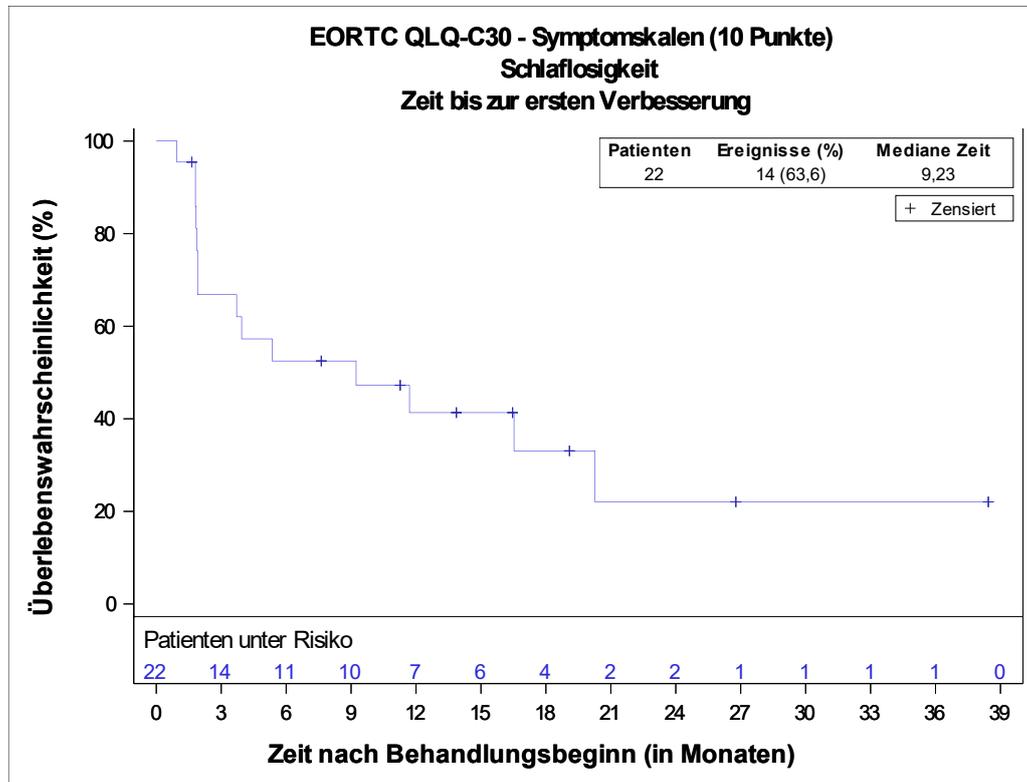
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfsl_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 69: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

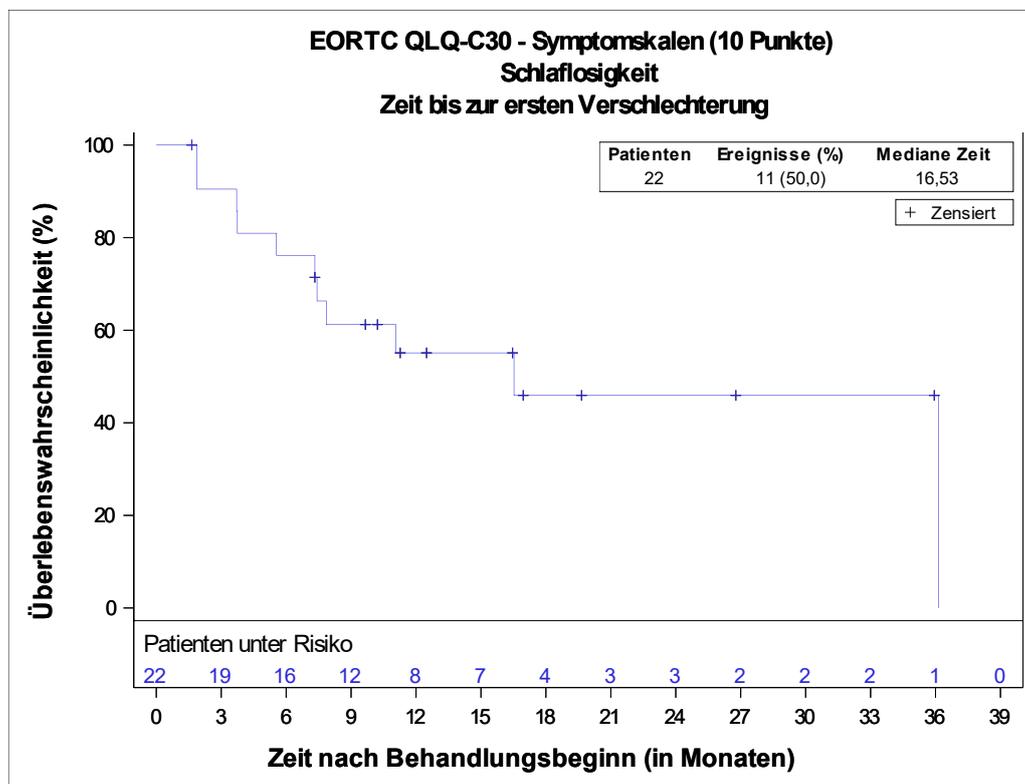
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfasl_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 70: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbsl_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 71: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	7 (36,8)	10 (52,6)	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	5 (27,8)	10 (55,6)	3 (16,7)
Zyklus 7 Tag 1	6 (33,3)	9 (50,0)	3 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	5 (27,8)	7 (38,9)	6 (33,3)
Zyklus 11 Tag 1	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Zyklus 19 Tag 1	4 (66,7)	0 (0,0)	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

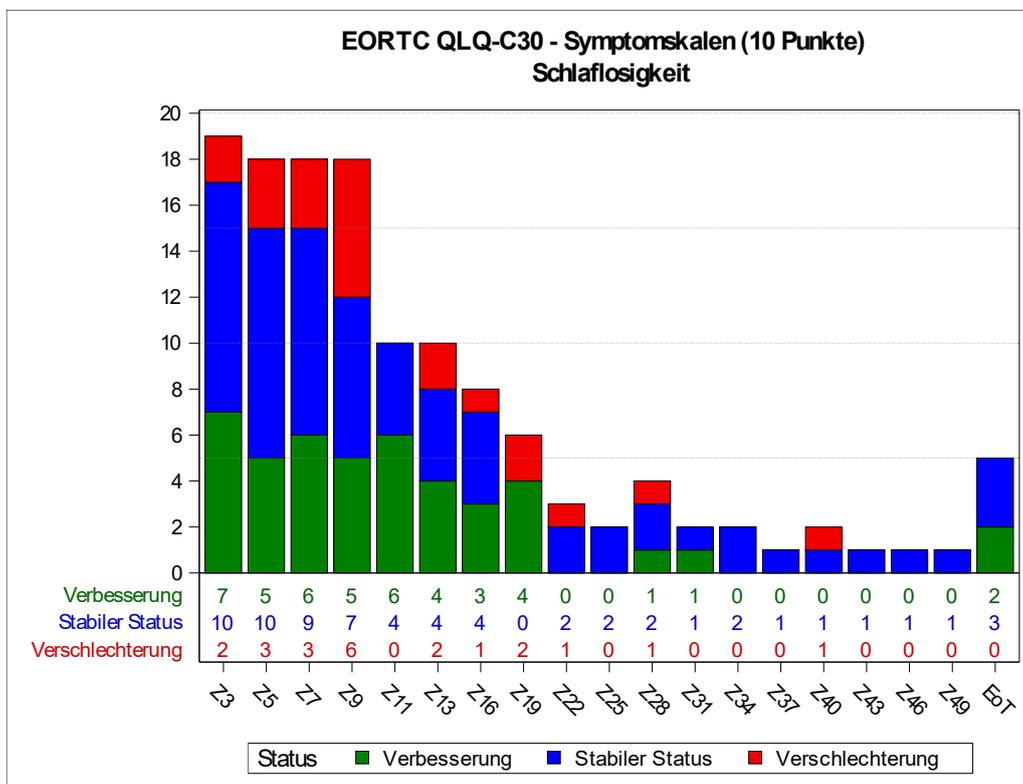
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqssl_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 72: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsslbc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

**Tabelle 73: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie
LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B**

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	30,3 (25,01)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-10,56
[95%-KI] ^c	[-22,28, 1,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-3,73
[95%-KI] ^c	[-15,77, 8,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-8,50
[95%-KI] ^c	[-20,52, 3,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-1,10
[95%-KI] ^c	[-13,12, 10,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-20,86
[95%-KI] ^c	[-37,01, -4,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-7,52
[95%-KI] ^c	[-23,68, 8,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,91
[95%-KI] ^c	[-24,93, 11,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-9,10
[95%-KI] ^c	[-29,92, 11,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	15,45

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-14,04, 44,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,67
[95%-KI] ^c	[-29,50, 42,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,18
[95%-KI] ^c	[-22,34, 28,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,99
[95%-KI] ^c	[-53,01, 19,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-0,32
[95%-KI] ^c	[-36,35, 35,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-0,32
[95%-KI] ^c	[-51,27, 50,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,35
[95%-KI] ^c	[-19,68, 52,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-0,32
[95%-KI] ^c	[-51,27, 50,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-0,32
[95%-KI] ^c	[-51,27, 50,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-0,32
[95%-KI] ^c	[-51,27, 50,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-13,65
[95%-KI] ^c	[-36,44, 9,13]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

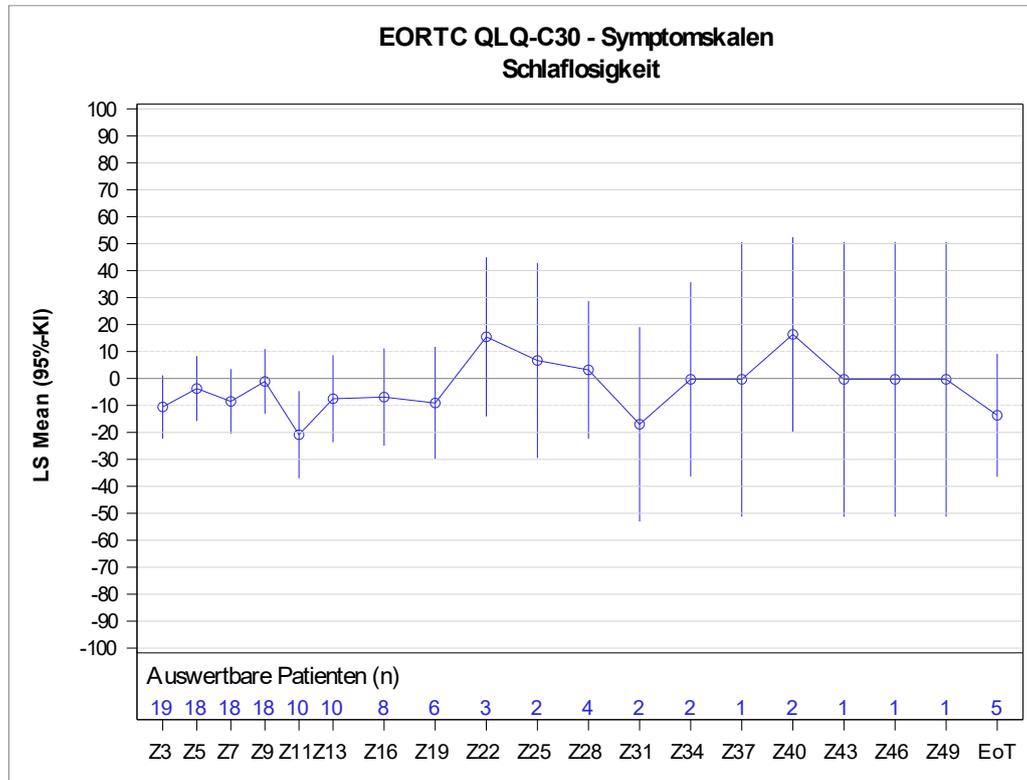
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsslrn_tc2l_eff.rf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 74: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqssllp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 75: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	30,3 (25,01)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	21,1 (25,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-8,8 (21,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	27,8 (26,20)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-1,9 (26,75)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	24,1 (29,83)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-7,4 (26,95)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	31,5 (31,25)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	0,0 (30,25)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	6 (33,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-23,3 (22,50)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (60,0)
Stabiler Status	4 (40,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	30,0 (36,68)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-10,0 (31,62)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	4 (40,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	29,2 (27,82)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-8,3 (38,83)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	27,8 (38,97)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (34,43)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (66,7)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	55,6 (38,49)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 25 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 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)	4
Mittelwert (STD)	41,7 (16,67)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (27,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 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)	-16,7 (23,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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)	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)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	20,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
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)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsslm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 76: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (31,8)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (68,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	38,74 [3,65; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [30,39; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

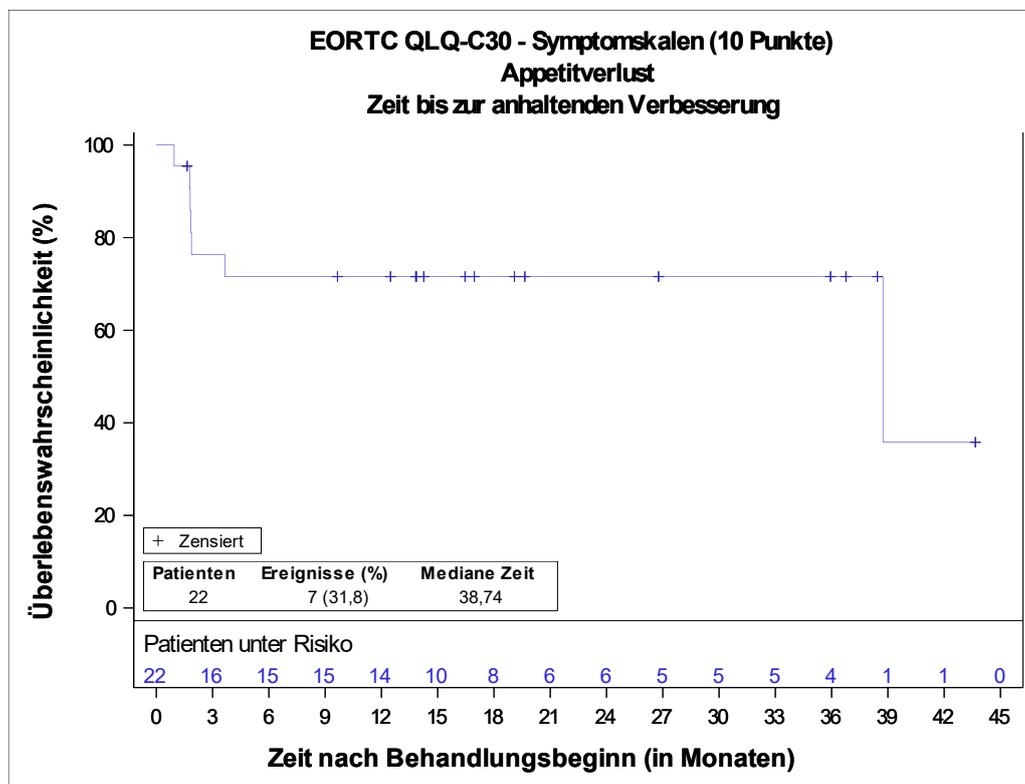
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdap_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 77: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

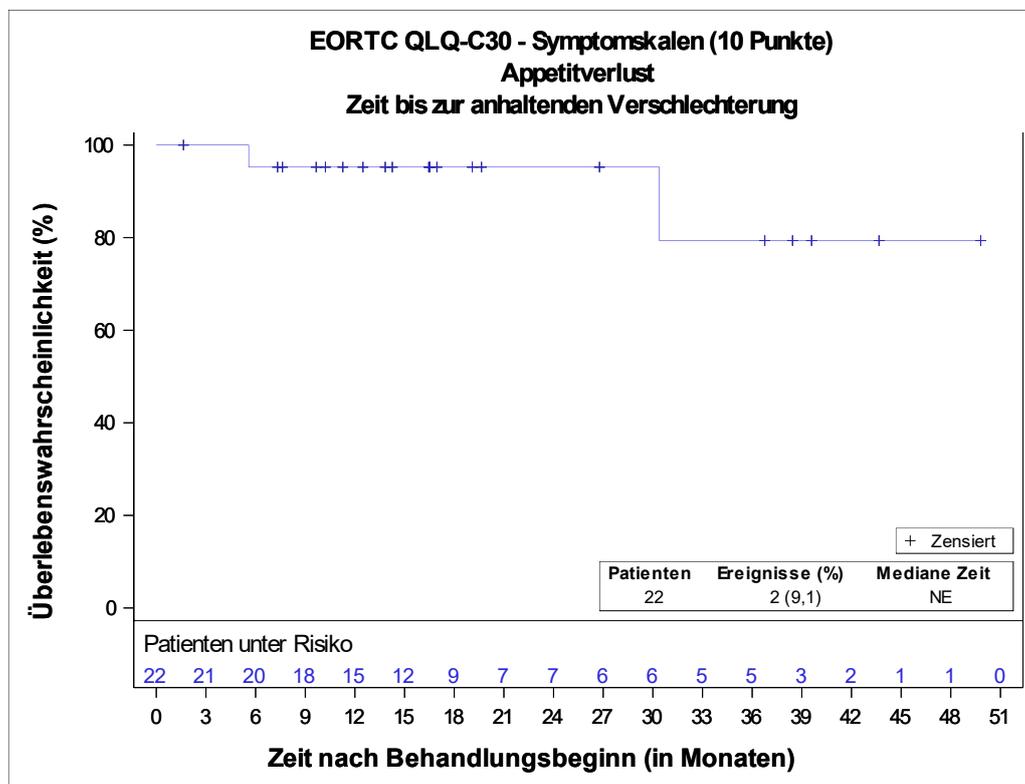
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdaap_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 78: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbap_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 79: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (40,9)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (59,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	23,98 [7,49; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

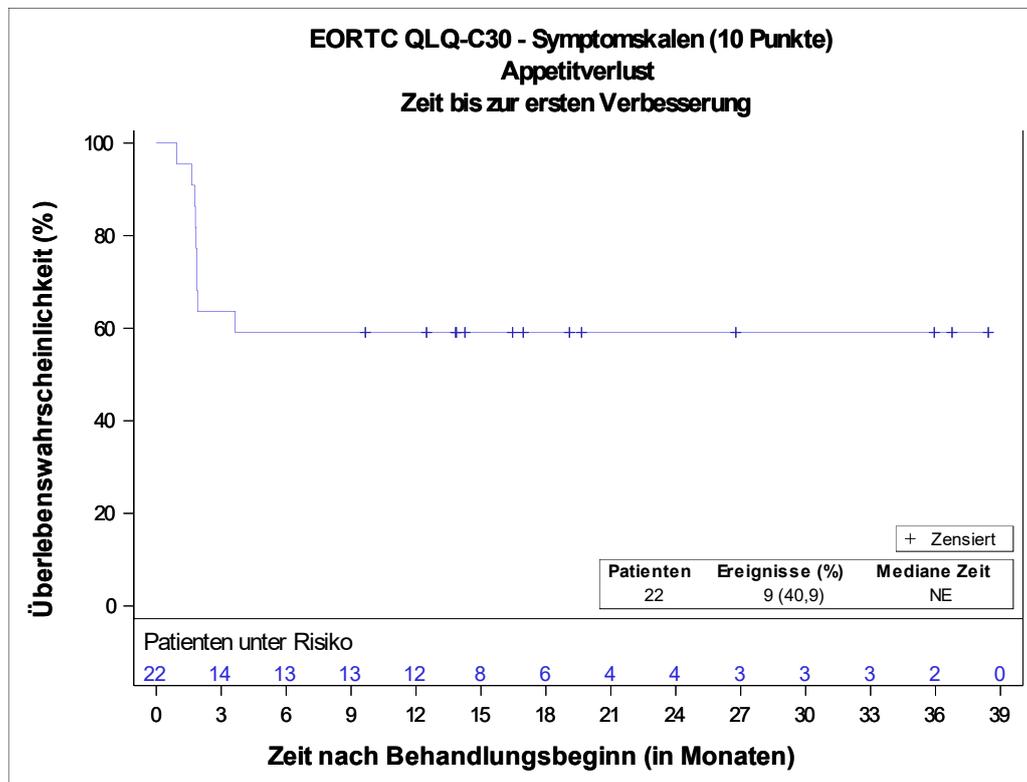
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfap_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 80: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

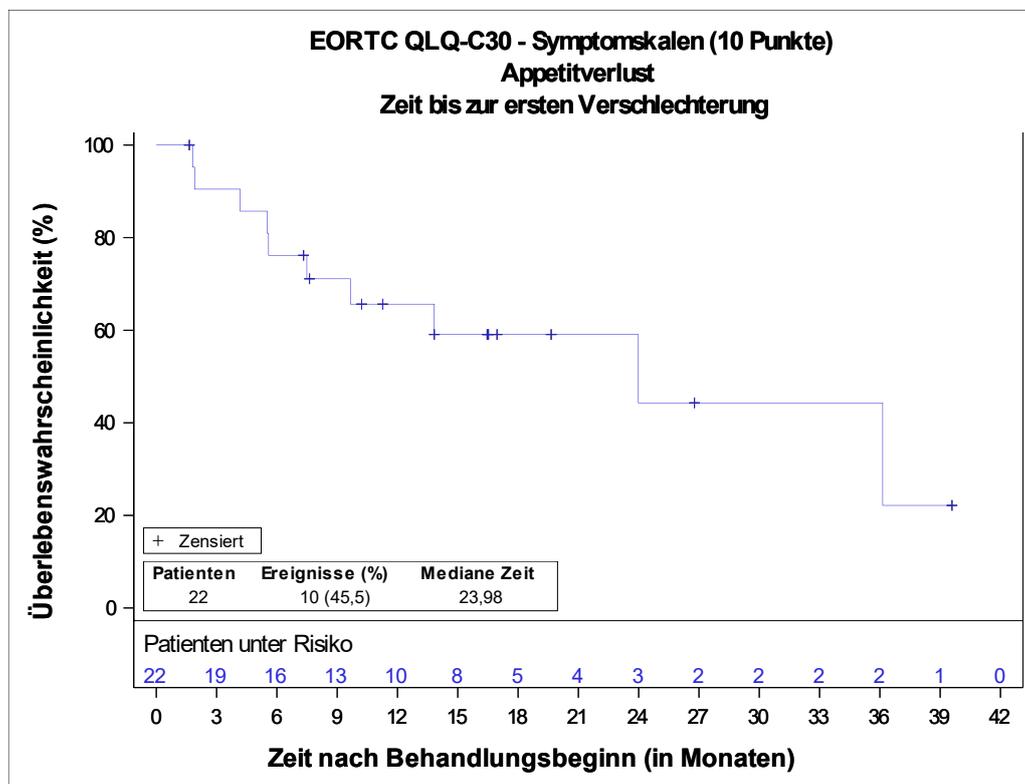
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfap_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 81: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbap_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 82: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	7 (36,8)	9 (47,4)	3 (15,8)
Zyklus 5 Tag 1	8 (44,4)	8 (44,4)	2 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	8 (44,4)	5 (27,8)	5 (27,8)
Zyklus 9 Tag 1	8 (44,4)	7 (38,9)	3 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

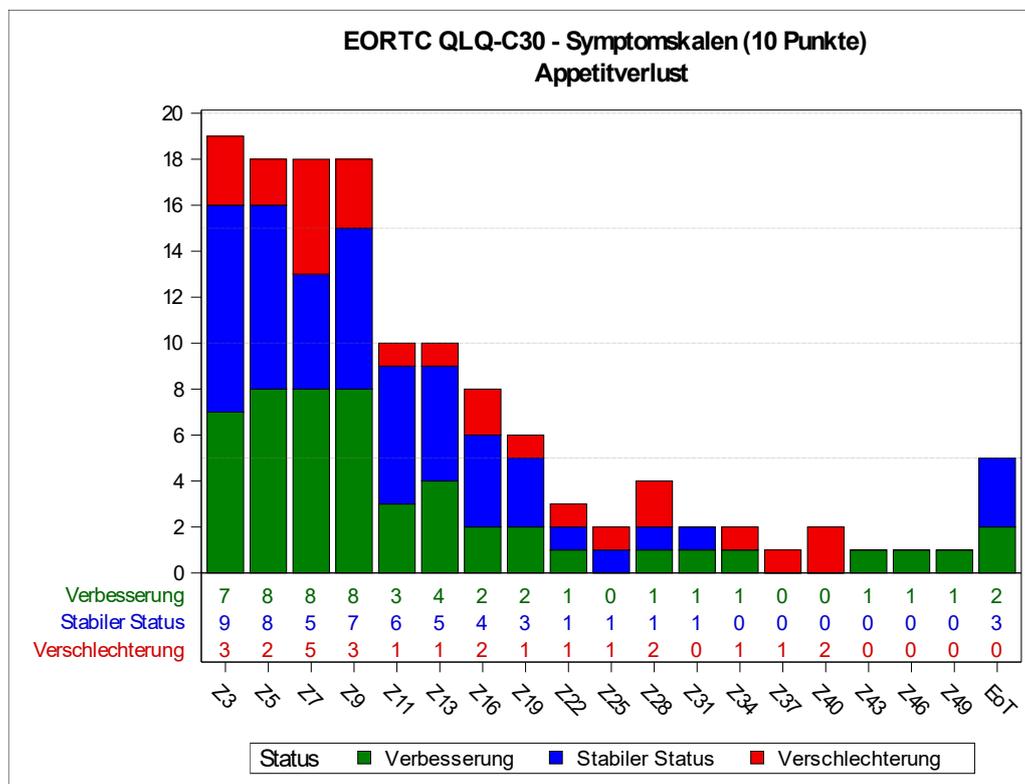
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsap_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 83: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsapbc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

**Tabelle 84: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie
LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B**

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	24,2 (32,82)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-12,88
[95%-KI] ^c	[-21,97, -3,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-14,13
[95%-KI] ^c	[-23,48, -4,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-8,58
[95%-KI] ^c	[-17,92, 0,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-10,43
[95%-KI] ^c	[-19,78, -1,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-15,95
[95%-KI] ^c	[-28,52, -3,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-15,66
[95%-KI] ^c	[-28,20, -3,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-14,71
[95%-KI] ^c	[-28,82, -0,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,22
[95%-KI] ^c	[-27,40, 4,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	0,37

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-22,50, 23,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	11,01
[95%-KI] ^c	[-17,01, 39,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	20,05
[95%-KI] ^c	[0,24, 39,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-22,33
[95%-KI] ^c	[-50,34, 5,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,66
[95%-KI] ^c	[-33,67, 22,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	9,58
[95%-KI] ^c	[-30,12, 49,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	27,67
[95%-KI] ^c	[-0,34, 55,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,91
[95%-KI] ^c	[-60,54, 18,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,91
[95%-KI] ^c	[-60,54, 18,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,91
[95%-KI] ^c	[-60,54, 18,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-14,81
[95%-KI] ^c	[-32,53, 2,91]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

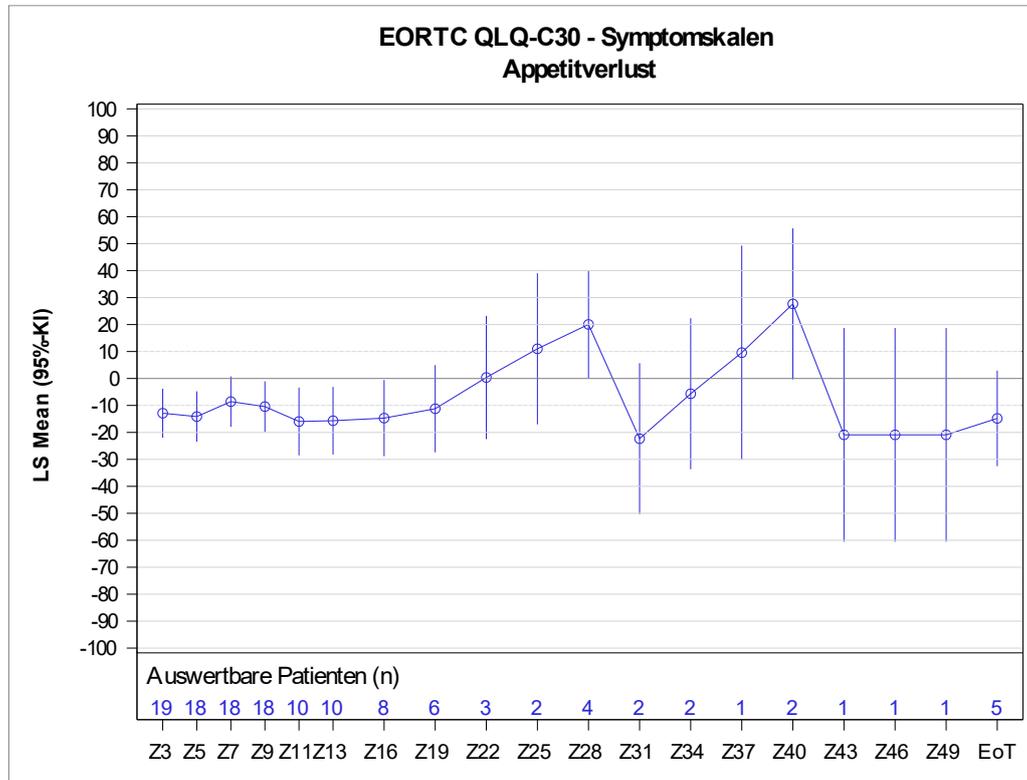
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsaprm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 85: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsaplp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 86: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	24,2 (32,82)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 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 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-15,8 (39,08)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (36,8)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	3 (15,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	7,4 (18,28)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-18,5 (41,57)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (44,4)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	13,0 (20,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-13,0 (39,83)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (44,4)
Stabiler Status	5 (27,8)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	11,1 (25,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-14,8 (47,45)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (44,4)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	6,7 (14,05)
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)	10
Mittelwert (STD)	-6,7 (21,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	6,7 (14,05)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-10,0 (22,50)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (25,20)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-5,6 (25,09)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 25 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 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	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	41,7 (41,94)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	16,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (43,03)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-50,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	33,3 (0,00)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
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, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-20,0 (29,81)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsapsm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

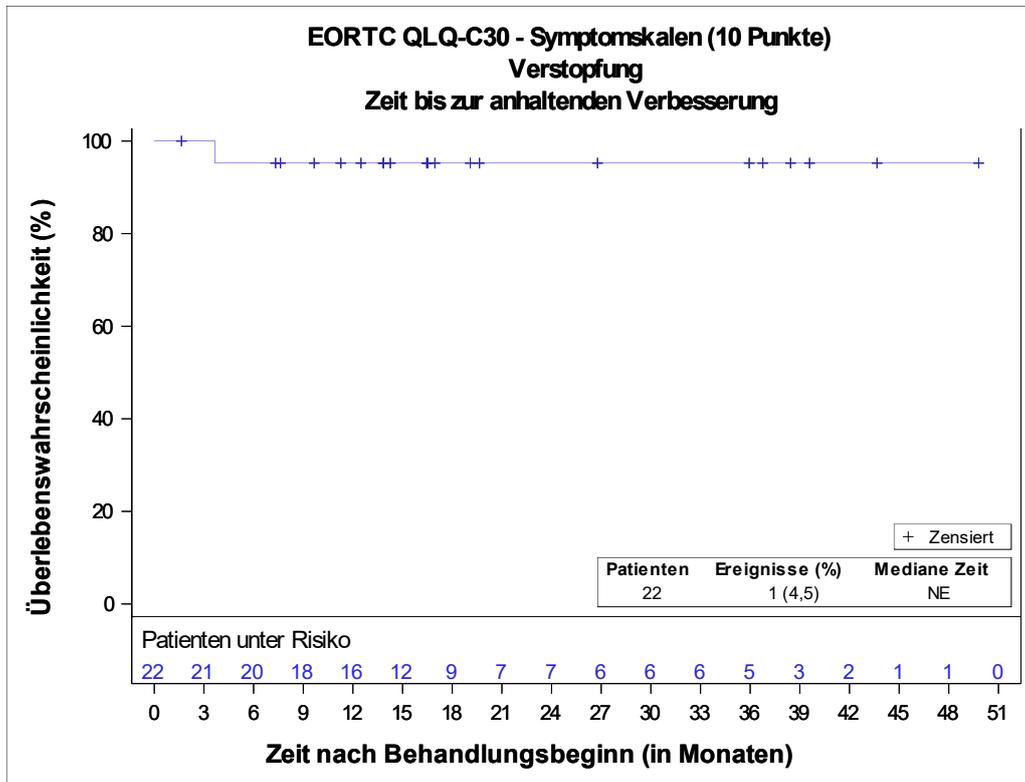
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 87: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (95,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	22 (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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstdco_10p_tc21_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 88: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

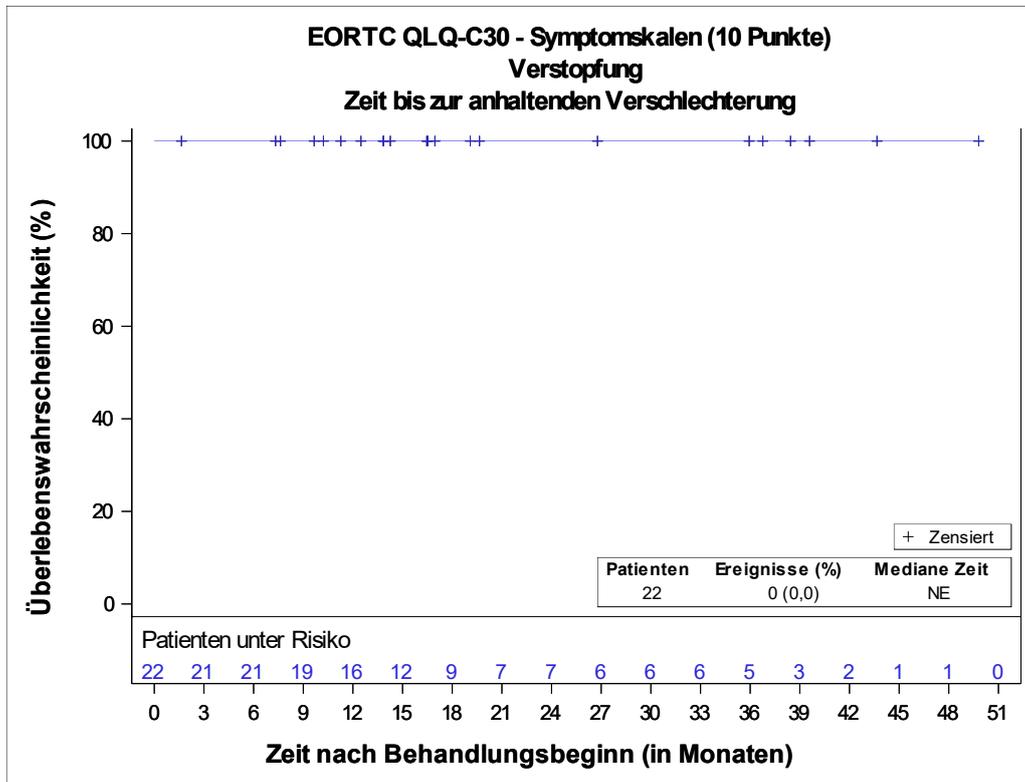
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdaco_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 89: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsttdbco_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 90: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomcores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (31,8)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (68,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,94; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,91; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

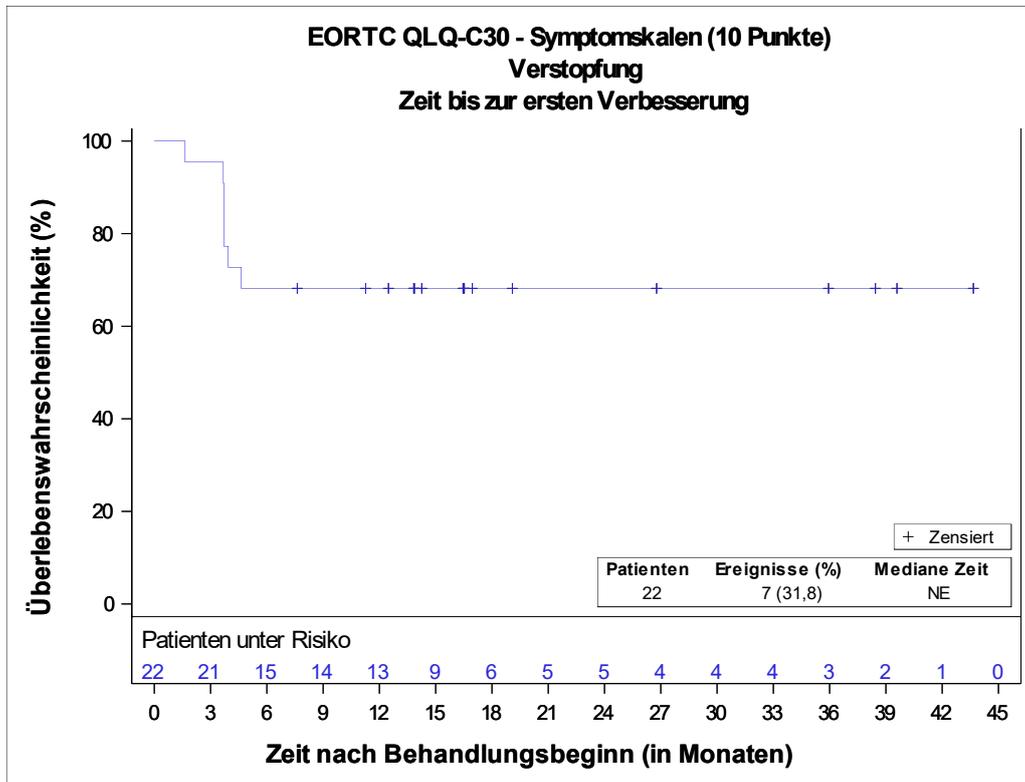
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfco_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 91: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

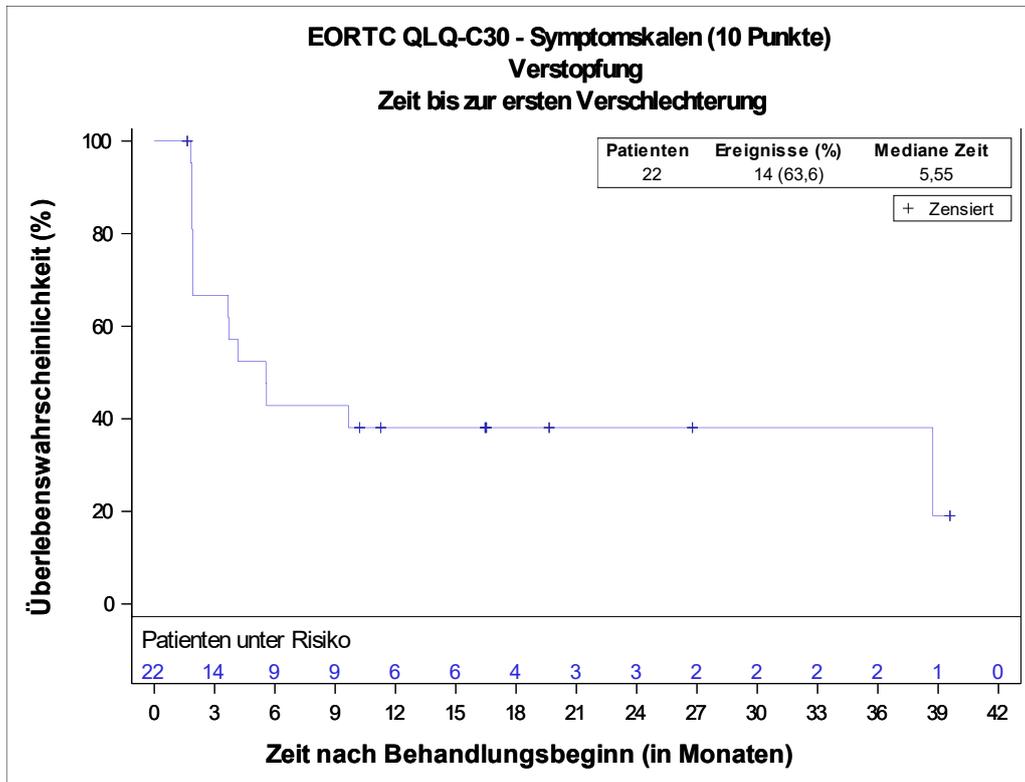
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfaco_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 92: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbc0_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 93: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	0 (0,0)	11 (57,9)	8 (42,1)
Zyklus 5 Tag 1	4 (22,2)	8 (44,4)	6 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	1 (5,6)	13 (72,2)	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	4 (22,2)	10 (55,6)	4 (22,2)
Zyklus 11 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	8 (80,0)	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

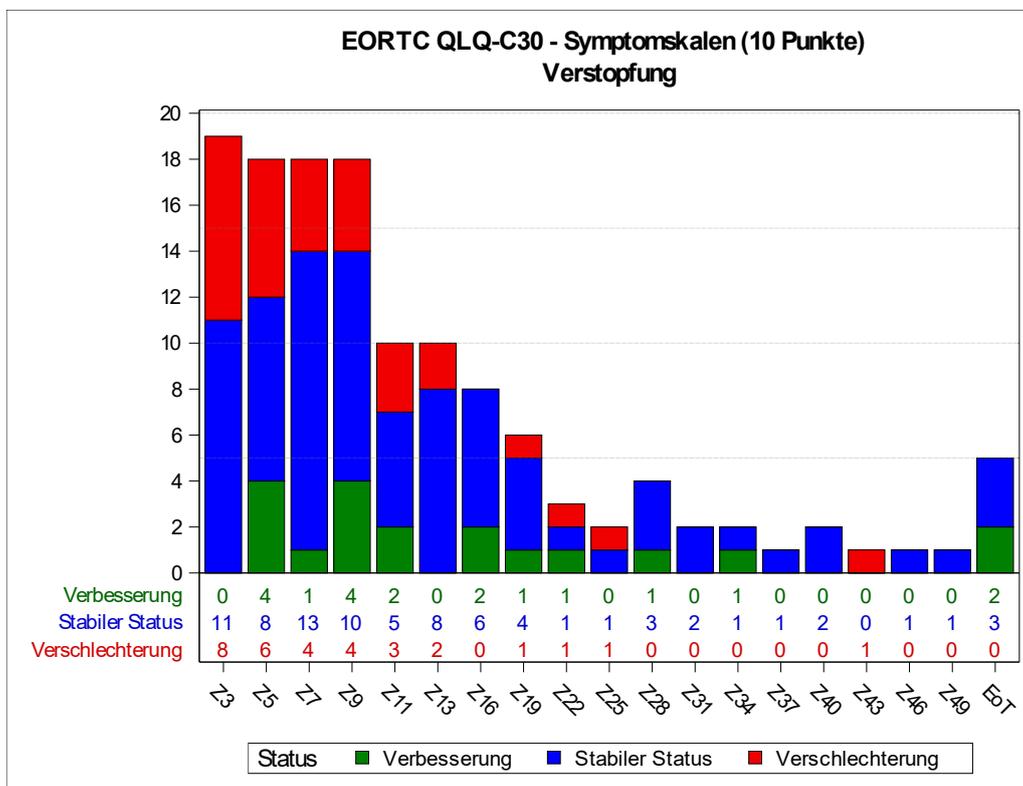
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsc0_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 94: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqscobc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

**Tabelle 95: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie
LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B**

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	15,2 (22,37)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	18,97
[95%-KI] ^c	[6,92, 31,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	8,38
[95%-KI] ^c	[-4,02, 20,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	12,08
[95%-KI] ^c	[-0,31, 24,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	0,97
[95%-KI] ^c	[-11,42, 13,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	3,50
[95%-KI] ^c	[-13,11, 20,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,26
[95%-KI] ^c	[-11,38, 21,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-8,56
[95%-KI] ^c	[-27,13, 10,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,88
[95%-KI] ^c	[-22,33, 20,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	15,49

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-14,95, 45,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	18,41
[95%-KI] ^c	[-18,74, 55,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-6,59
[95%-KI] ^c	[-32,87, 19,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,15
[95%-KI] ^c	[-43,46, 31,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,92
[95%-KI] ^c	[-52,08, 22,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-6,15
[95%-KI] ^c	[-58,80, 46,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	1,75
[95%-KI] ^c	[-35,41, 38,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	42,98
[95%-KI] ^c	[-9,86, 95,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	9,64
[95%-KI] ^c	[-43,19, 62,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	9,64
[95%-KI] ^c	[-43,19, 62,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,85
[95%-KI] ^c	[-30,65, 16,95]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

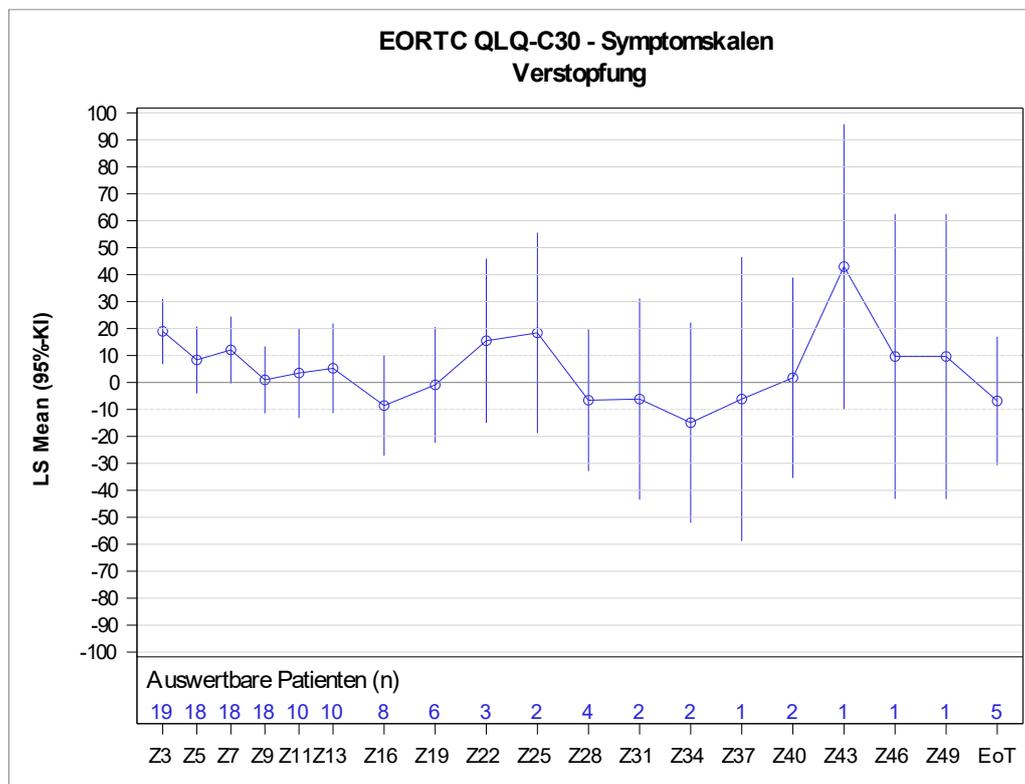
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqscorm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 96: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqscolp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 97: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	15,2 (22,37)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	31,6 (34,20)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	19,3 (27,92)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	8 (42,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	20,4 (30,55)
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)	18
Mittelwert (STD)	9,3 (35,80)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	6 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	24,1 (33,93)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	13,0 (32,62)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (5,6)
Stabiler Status	13 (72,2)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	13,0 (23,26)
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)	18
Mittelwert (STD)	1,9 (26,75)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	3,3 (24,60)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	16,7 (17,57)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	6,7 (14,05)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	8 (80,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-8,3 (15,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	11,1 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (21,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	33,3 (57,74)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 25 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 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	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-8,3 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
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, Visite zum Ende der Behandlung	
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)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqscosm2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 98: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	22 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,19; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

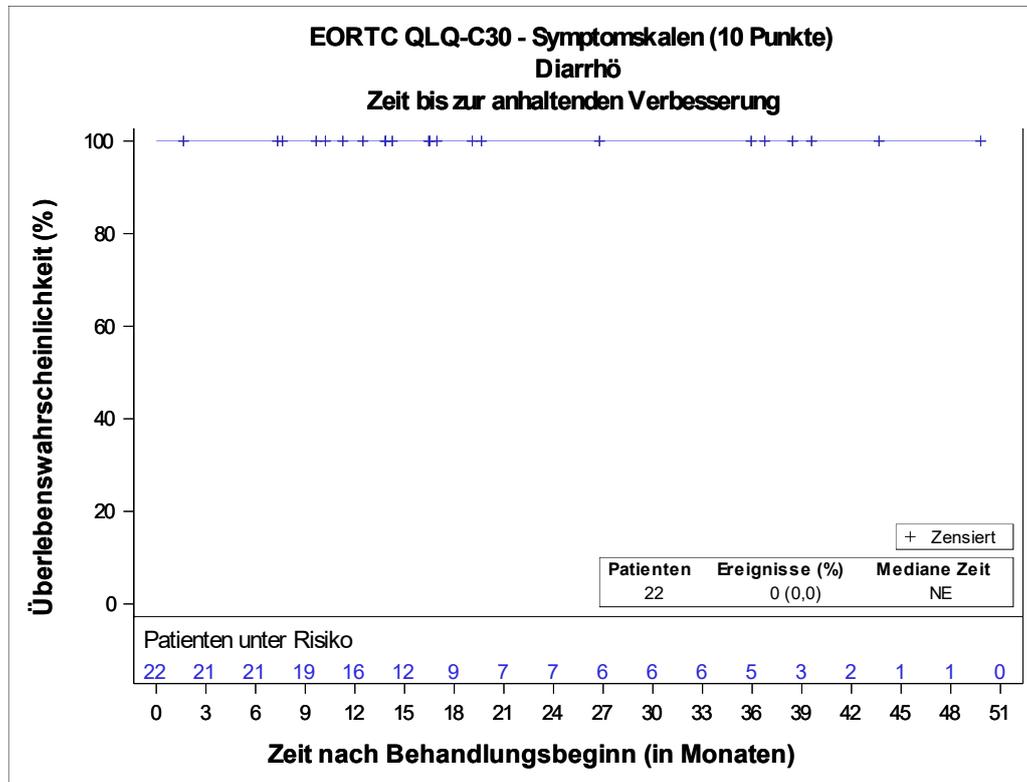
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstddi_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 99: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

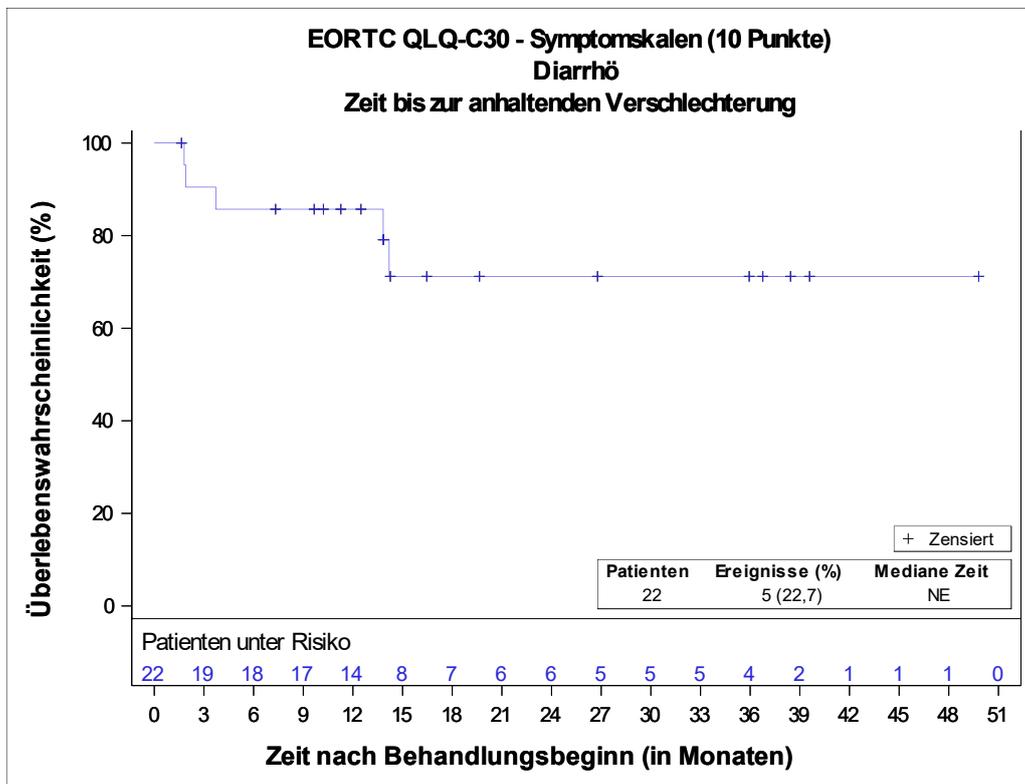
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdadi_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 100: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstdbdi_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 101: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,36 [1,87; 22,05]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

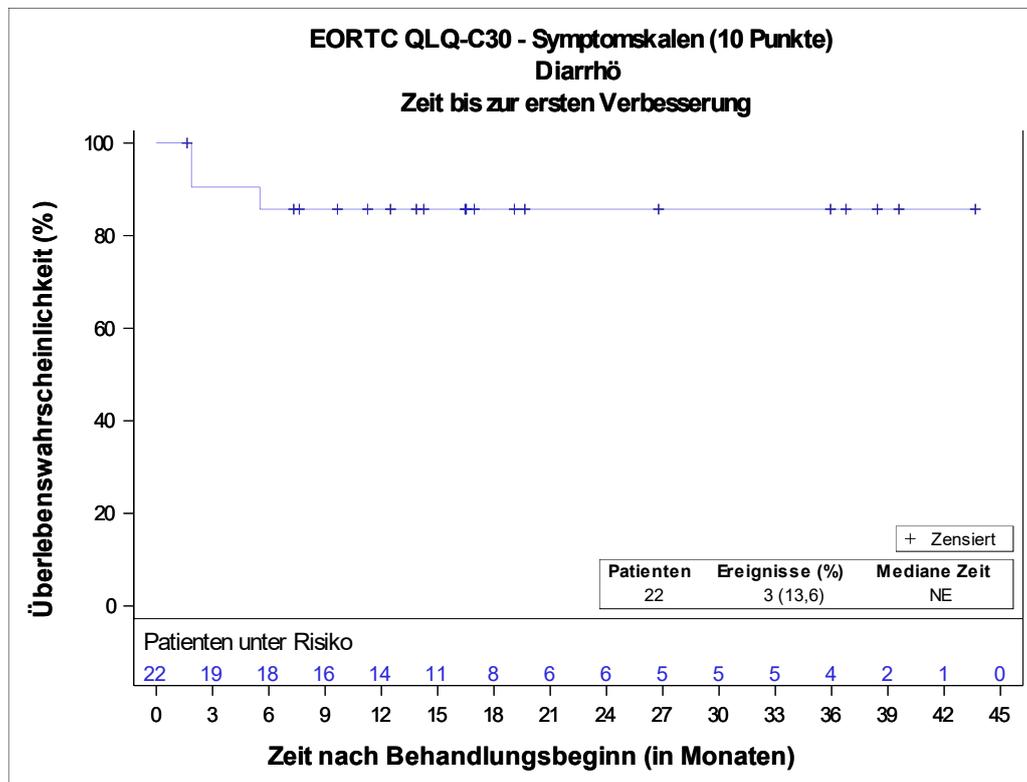
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqstfdi_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 102: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

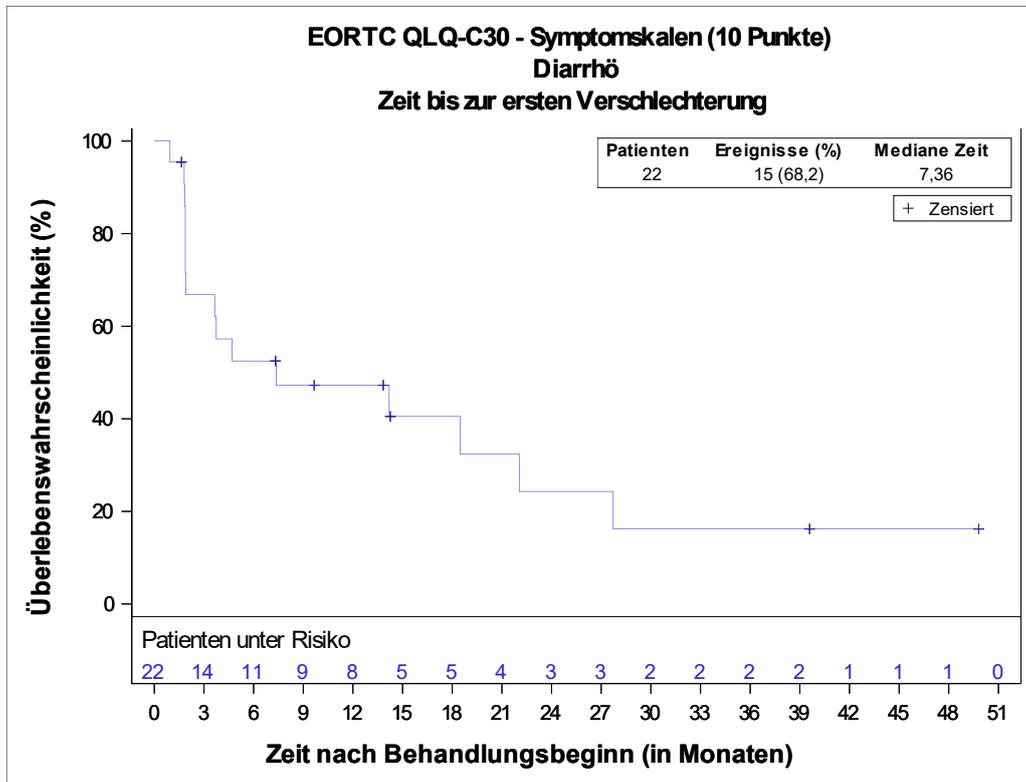
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfadi_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 103: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqstfbd_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 104: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	2 (10,5)	11 (57,9)	6 (31,6)
Zyklus 5 Tag 1	2 (11,1)	11 (61,1)	5 (27,8)
Zyklus 7 Tag 1	2 (11,1)	11 (61,1)	5 (27,8)
Zyklus 9 Tag 1	2 (11,1)	8 (44,4)	8 (44,4)
Zyklus 11 Tag 1	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	9 (90,0)	1 (10,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

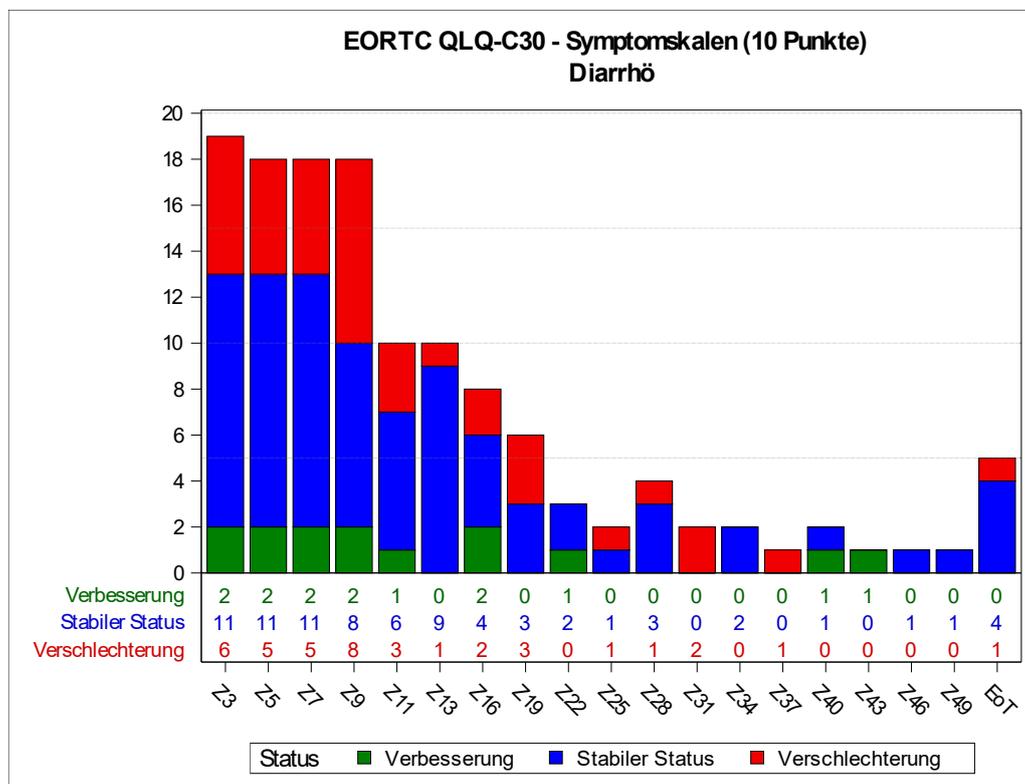
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqdsi_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 105: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc21.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdibc_10p_tc21_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 106: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	7,6 (22,84)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	7,74
[95%-KI] ^c	[-5,63, 21,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	15,94
[95%-KI] ^c	[2,20, 29,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	8,53
[95%-KI] ^c	[-5,21, 22,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	17,79
[95%-KI] ^c	[4,05, 31,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	8,47
[95%-KI] ^c	[-9,97, 26,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,13
[95%-KI] ^c	[-13,31, 23,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	3,87
[95%-KI] ^c	[-16,78, 24,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	13,64
[95%-KI] ^c	[-10,17, 37,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,69

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-44,34, 22,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	10,19
[95%-KI] ^c	[-31,08, 51,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	23,70
[95%-KI] ^c	[-5,45, 52,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	43,53
[95%-KI] ^c	[2,26, 84,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,87
[95%-KI] ^c	[-37,36, 45,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	26,86
[95%-KI] ^c	[-31,46, 85,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-12,80
[95%-KI] ^c	[-54,03, 28,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-19,12
[95%-KI] ^c	[-77,61, 39,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,21
[95%-KI] ^c	[-44,27, 72,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,21
[95%-KI] ^c	[-44,27, 72,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,33
[95%-KI] ^c	[-21,75, 30,41]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

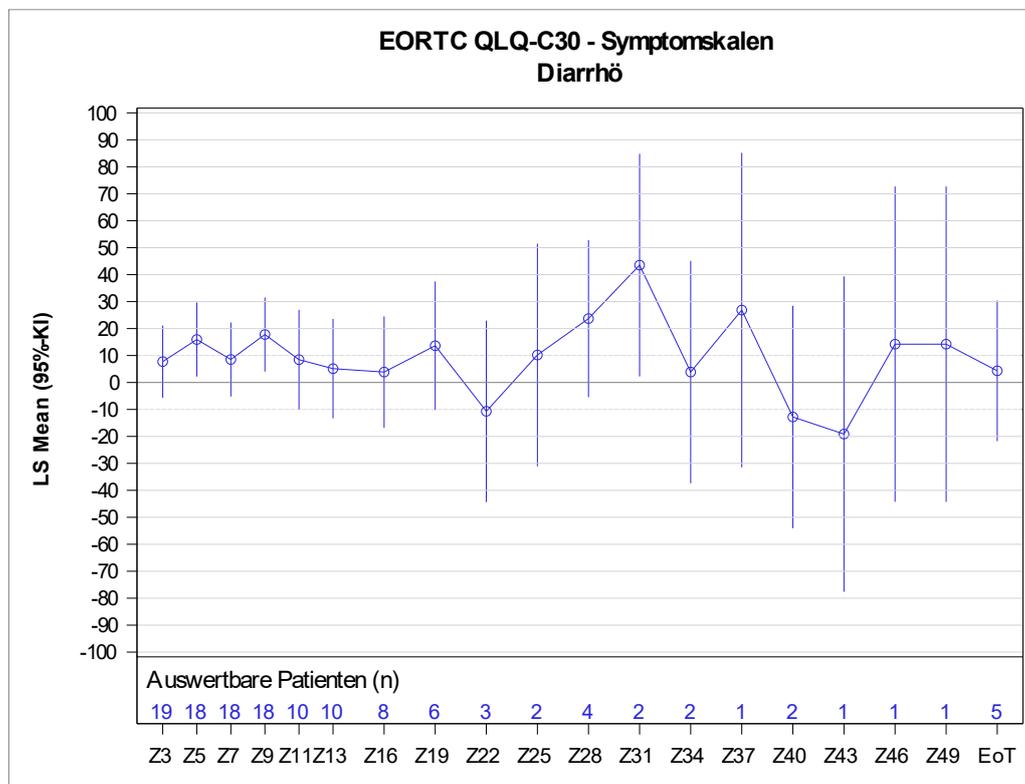
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdirm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 107: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqsdilp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 108: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	7,6 (22,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	17,5 (28,04)
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)	19
Mittelwert (STD)	8,8 (33,04)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (10,5)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	6 (31,6)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	25,9 (37,15)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	16,7 (40,02)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (11,1)
Stabiler Status	11 (61,1)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	18,5 (30,73)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	9,3 (42,48)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (11,1)
Stabiler Status	11 (61,1)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	27,8 (32,84)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	18,5 (32,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (11,1)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	8 (44,4)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	20,0 (32,20)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	6,7 (21,08)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	16,7 (32,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	3,3 (10,54)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	9 (90,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	16,7 (25,20)
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)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (39,84)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	22,2 (17,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	16,7 (18,26)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 22 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 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
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	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	33,3 (47,14)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	25,0 (50,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (23,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 66,7)
Q1-Q3	33,3-66,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
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 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
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, Visite zum Ende der Behandlung	
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
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsdism2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

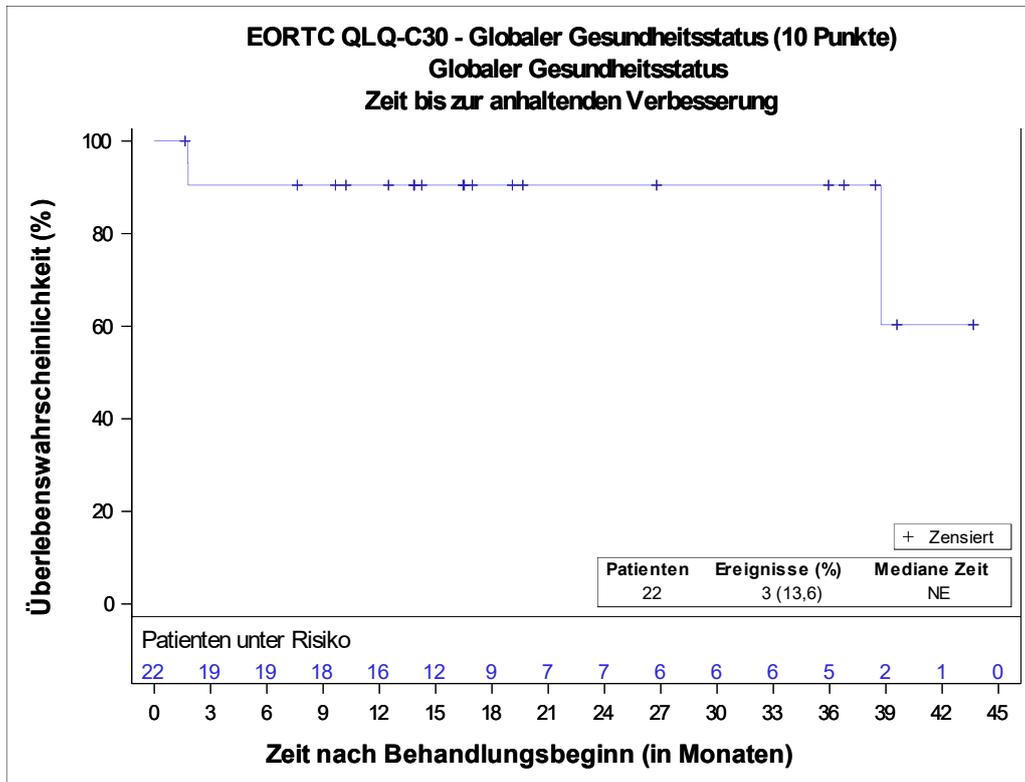
Anhang 4-L2.7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 109: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [38,74; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftdql2_10p_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 110: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

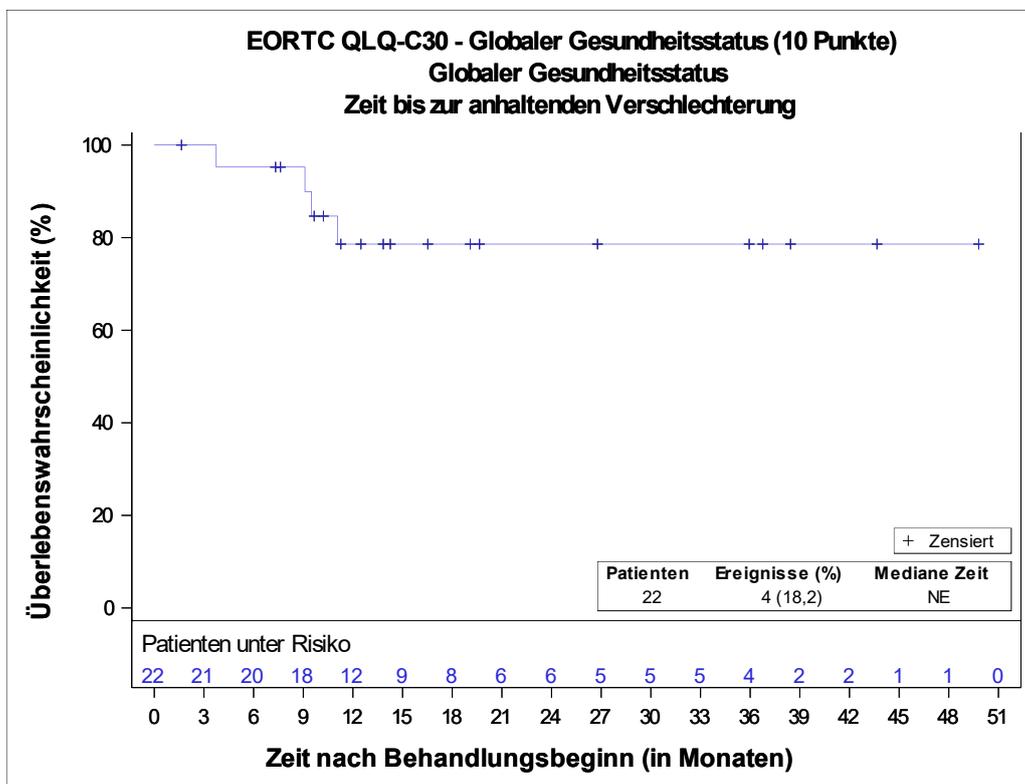
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdaq12_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 111: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbql2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 112: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,68; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (72,7)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (27,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,66 [3,68; 23,98]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

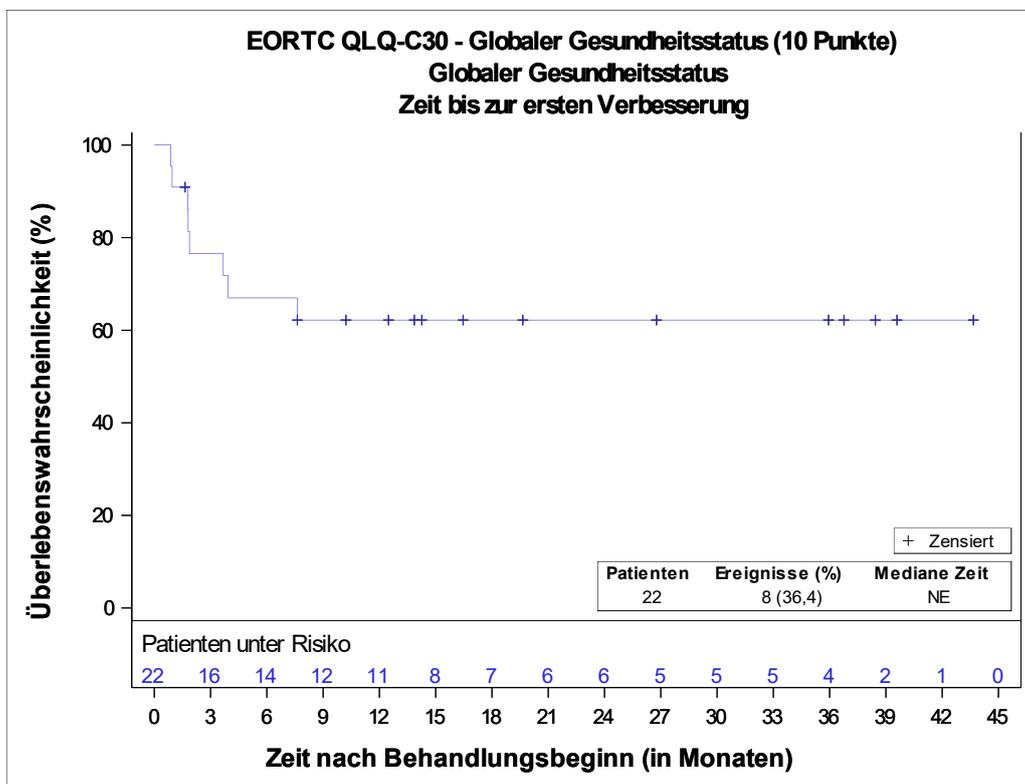
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfql2_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 113: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

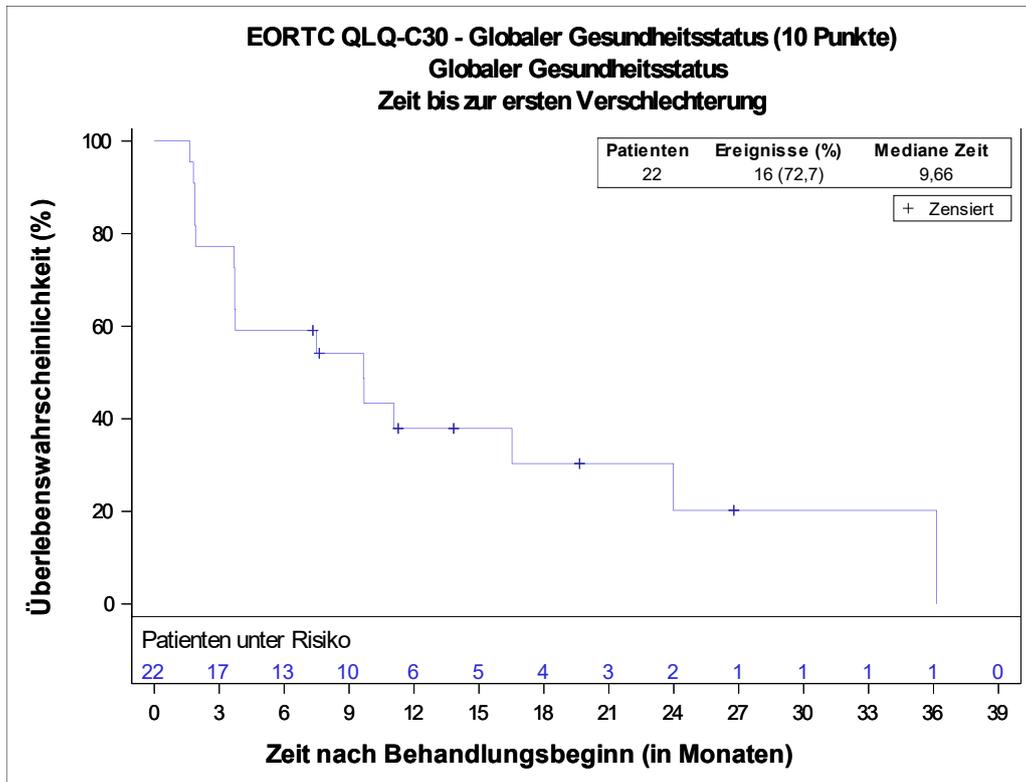
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfaql2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 114: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbql2_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 115: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	4 (21,1)	10 (52,6)	5 (26,3)
Zyklus 5 Tag 1	5 (29,4)	7 (41,2)	5 (29,4)
Zyklus 7 Tag 1	4 (22,2)	11 (61,1)	3 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	5 (27,8)	9 (50,0)	4 (22,2)
Zyklus 11 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

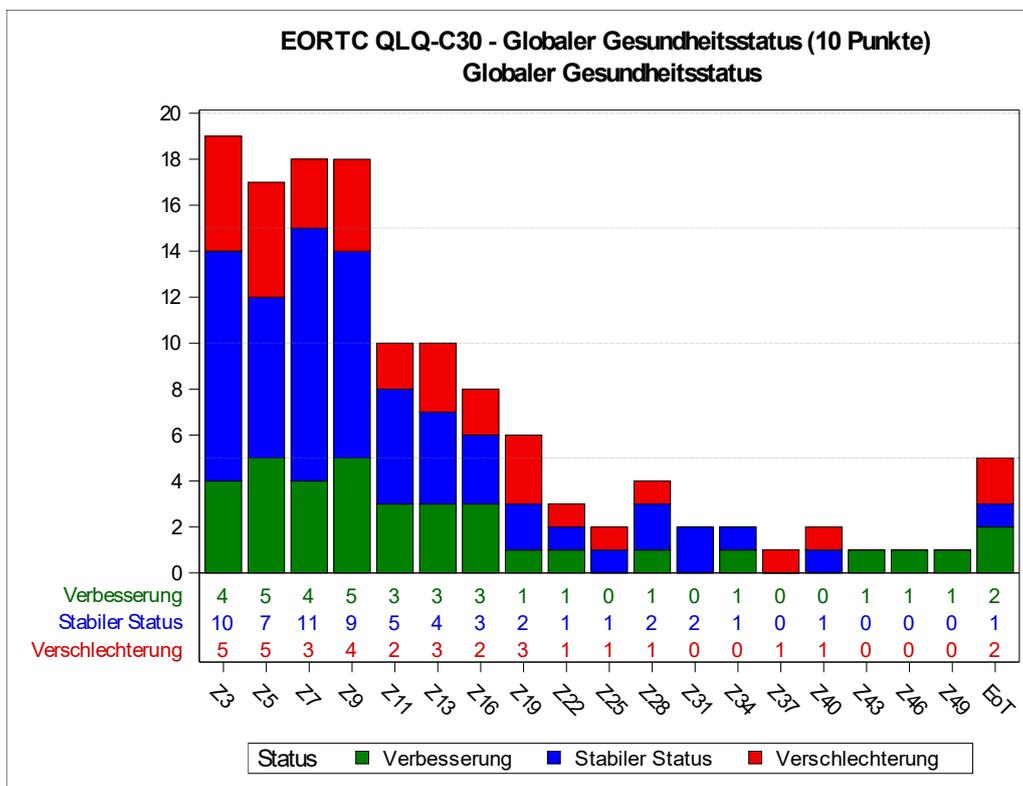
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfql2_ch10p2_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 116: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfql2bc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 117: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	63,6 (27,88)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	4,26
[95%-KI] ^c	[-5,82, 14,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	5,56
[95%-KI] ^c	[-5,09, 16,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	11,69
[95%-KI] ^c	[1,33, 22,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	7,46
[95%-KI] ^c	[-2,89, 17,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,75
[95%-KI] ^c	[-7,16, 20,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	8,82
[95%-KI] ^c	[-5,08, 22,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	8,57
[95%-KI] ^c	[-6,97, 24,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,46
[95%-KI] ^c	[-26,43, 9,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	9,05

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-16,32, 34,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,05
[95%-KI] ^c	[-29,08, 33,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,14
[95%-KI] ^c	[-18,85, 25,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	18,00
[95%-KI] ^c	[-13,18, 49,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,00
[95%-KI] ^c	[-15,07, 47,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	0,61
[95%-KI] ^c	[-43,45, 44,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-13,17
[95%-KI] ^c	[-44,24, 17,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	23,05
[95%-KI] ^c	[-20,92, 67,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	6,39
[95%-KI] ^c	[-37,59, 50,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	6,39
[95%-KI] ^c	[-37,59, 50,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,77
[95%-KI] ^c	[-24,44, 14,90]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

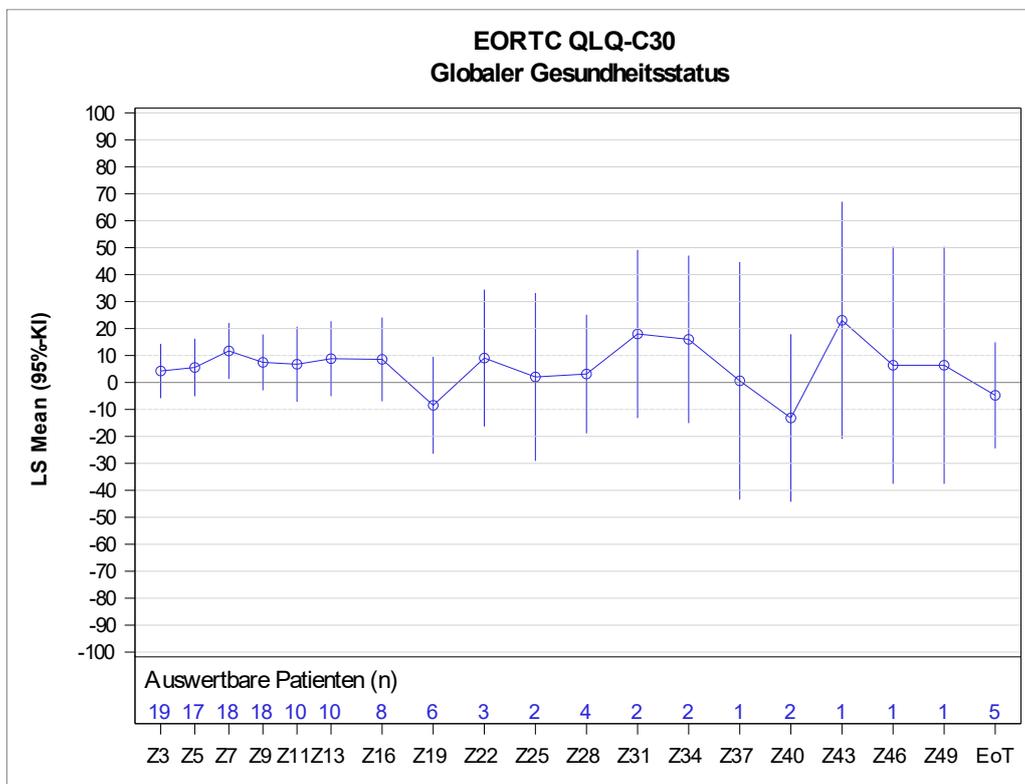
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfql2rm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 118: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfql2lp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 119: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	63,6 (27,88)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	66,7 (24,69)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	41,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	4,4 (27,13)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 75,0)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (21,1)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	68,1 (26,23)
Median (min; max)	66,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	50,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	17
Mittelwert (STD)	4,9 (36,69)
Median (min; max)	0,0 (-58,3; 75,0)
Q1-Q3	-16,7-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (29,4)
Stabiler Status	7 (41,2)
Verschlechterung	5 (29,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	74,5 (18,63)
Median (min; max)	70,8 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-91,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	9,7 (27,75)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	11 (61,1)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	69,9 (20,84)
Median (min; max)	70,8 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	7,4 (30,64)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	-8,3-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	68,3 (19,16)
Median (min; max)	66,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	10,8 (33,58)
Median (min; max)	-4,2 (-16,7; 83,3)
Q1-Q3	-8,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	70,8 (22,65)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	10,8 (33,80)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	4 (40,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	70,8 (16,67)
Median (min; max)	70,8 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-79,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	9,4 (36,85)
Median (min; max)	-4,2 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	-12,5-29,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	52,8 (30,58)
Median (min; max)	50,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,8 (19,48)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	3 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	72,2 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 83,3)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	5,6 (25,46)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	66,7 (23,57)
Median (min; max)	66,7 (50,0; 83,3)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (11,79)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	66,7 (20,41)
Median (min; max)	70,8 (41,7; 83,3)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-2,1 (27,53)
Median (min; max)	-4,2 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-20,8-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (0,00)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	4,2 (5,89)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	79,2 (5,89)
Median (min; max)	79,2 (75,0; 83,3)
Q1-Q3	75,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	12,5 (29,46)
Median (min; max)	12,5 (-8,3; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-16,7 (NE)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	50,0 (47,14)
Median (min; max)	50,0 (16,7; 83,3)
Q1-Q3	16,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	75,0 (11,79)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 83,3)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (11,79)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	75,0 (11,79)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 83,3)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	12,5 (5,89)
Median (min; max)	12,5 (8,3; 16,7)
Q1-Q3	8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	56,7 (19,00)
Median (min; max)	50,0 (33,3; 83,3)
Q1-Q3	50,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (31,73)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 41,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	2 (40,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

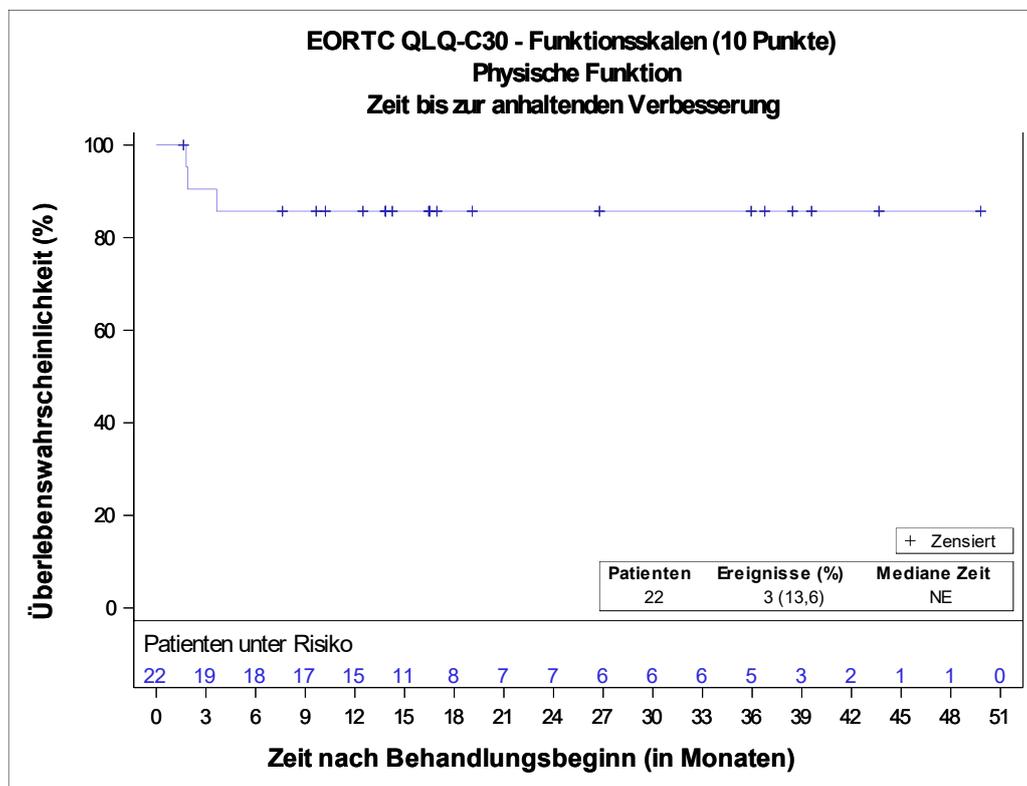
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfql2sm2_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 120: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [29,21; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc2l.sas
Output Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftdpf2_10p_tc2l_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 121: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdapf2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 123: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (40,9)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (59,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (59,1)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (40,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	17,51 [4,17; 36,14]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

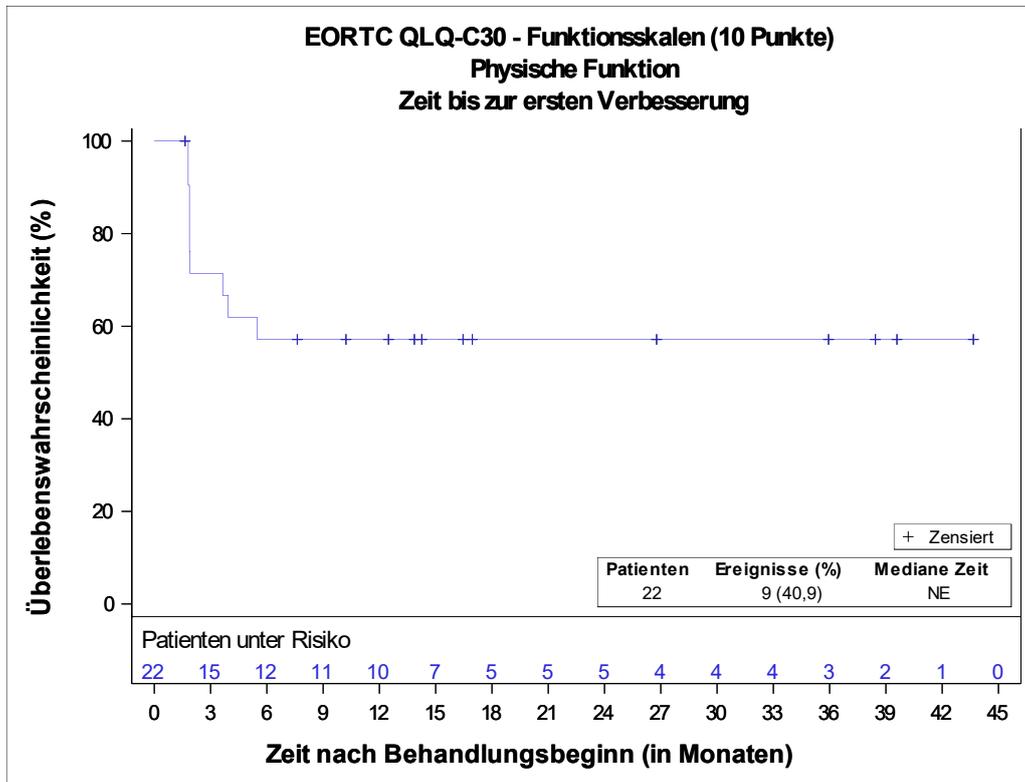
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfpf2_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 124: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

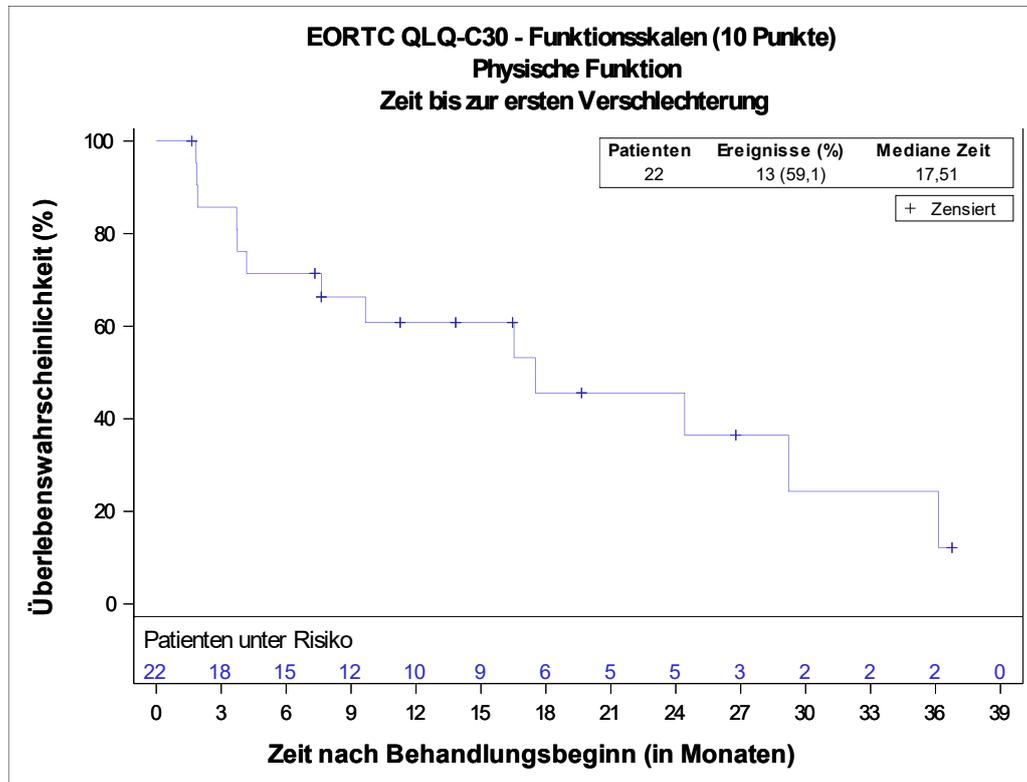
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfapf2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 125: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbpf2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 126: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	6 (31,6)	9 (47,4)	4 (21,1)
Zyklus 5 Tag 1	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)
Zyklus 7 Tag 1	7 (38,9)	7 (38,9)	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc21.sas

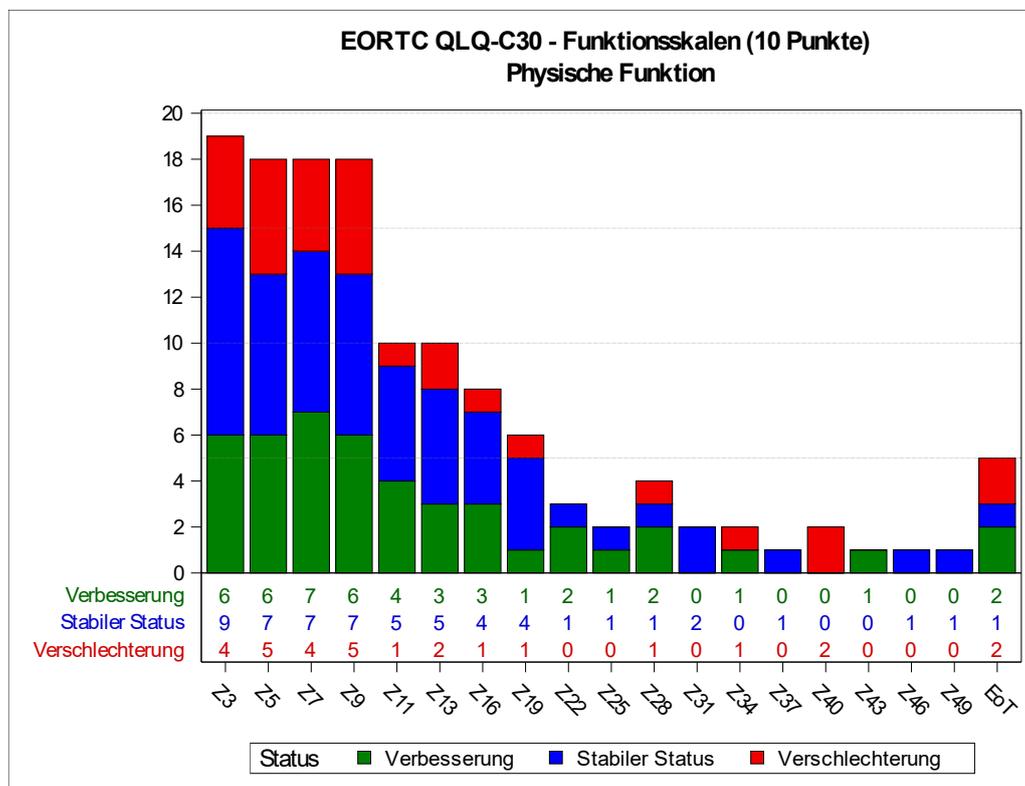
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqpf2_ch10p2_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 127: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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

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

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

Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqpf2bc_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 128: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	79,4 (20,15)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	1,41
[95%-KI] ^c	[-7,19, 10,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-1,44
[95%-KI] ^c	[-10,27, 7,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	2,34
[95%-KI] ^c	[-6,49, 11,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-2,49
[95%-KI] ^c	[-11,31, 6,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	3,86
[95%-KI] ^c	[-7,98, 15,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-4,00
[95%-KI] ^c	[-15,84, 7,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-2,89
[95%-KI] ^c	[-16,14, 10,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-3,09
[95%-KI] ^c	[-18,37, 12,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	7,57

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-14,05, 29,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,90
[95%-KI] ^c	[-21,58, 31,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,61
[95%-KI] ^c	[-11,12, 26,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,02
[95%-KI] ^c	[-23,63, 29,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,04
[95%-KI] ^c	[-27,53, 25,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,67
[95%-KI] ^c	[-39,18, 35,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-21,04
[95%-KI] ^c	[-47,53, 5,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	12,92
[95%-KI] ^c	[-24,51, 50,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	6,25
[95%-KI] ^c	[-31,18, 43,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	6,25
[95%-KI] ^c	[-31,18, 43,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,74
[95%-KI] ^c	[-25,65, 8,16]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

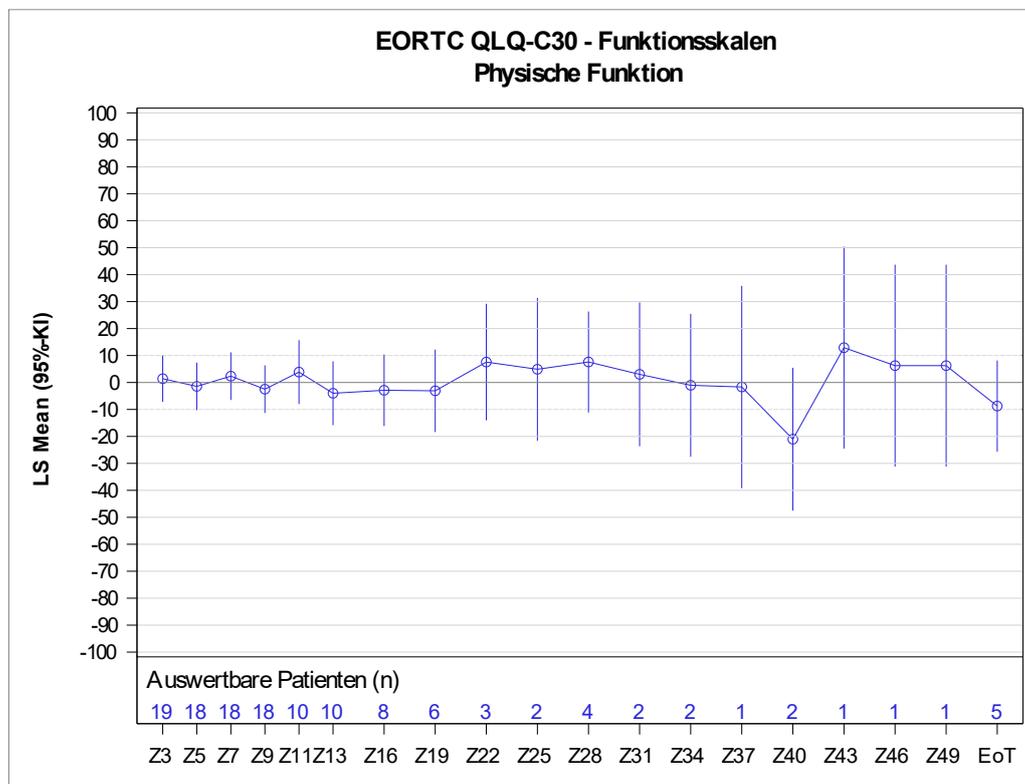
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqpf2rm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqpf2lp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 130: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	79,4 (20,15)
Median (min; max)	86,7 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-93,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	81,4 (18,27)
Median (min; max)	86,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	2,1 (16,49)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-6,7-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	4 (21,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	79,6 (24,89)
Median (min; max)	86,7 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-1,5 (23,71)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-13,3-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	84,1 (23,45)
Median (min; max)	93,3 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	1,9 (22,26)
Median (min; max)	0,0 (-40,0; 46,7)
Q1-Q3	-6,7-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (38,9)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	78,1 (26,15)
Median (min; max)	86,7 (6,7; 100,0)
Q1-Q3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-2,2 (20,58)
Median (min; max)	0,0 (-46,7; 33,3)
Q1-Q3	-20,0-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	84,7 (12,59)
Median (min; max)	83,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	4,0 (14,81)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 33,3)
Q1-Q3	-6,7-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	78,0 (26,11)
Median (min; max)	86,7 (13,3; 100,0)
Q1-Q3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-4,7 (19,64)
Median (min; max)	-3,3 (-53,3; 13,3)
Q1-Q3	-6,7-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	80,0 (17,46)
Median (min; max)	83,3 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	70,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-4,2 (22,80)
Median (min; max)	-6,7 (-53,3; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	76,7 (14,45)
Median (min; max)	80,0 (60,0; 93,3)
Q1-Q3	60,0-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-2,2 (13,77)
Median (min; max)	0,0 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	4 (66,7)
Verschlechterung	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	86,7 (6,67)
Median (min; max)	86,7 (80,0; 93,3)
Q1-Q3	80,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	8,9 (13,88)
Median (min; max)	13,3 (-6,7; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-20,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (4,71)
Median (min; max)	83,3 (80,0; 86,7)
Q1-Q3	80,0-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	6,7 (18,86)
Median (min; max)	6,7 (-6,7; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-20,0
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)	4
Mittelwert (STD)	90,0 (8,61)
Median (min; max)	90,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-96,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	6,7 (17,21)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 26,7)
Q1-Q3	-6,7-20,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	93,3 (9,43)
Median (min; max)	93,3 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-3,3 (4,71)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	-3,3 (-6,7; 0,0)
Q1-Q3	-6,7-0,0
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)	83,3 (14,14)
Median (min; max)	83,3 (73,3; 93,3)
Q1-Q3	73,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-3,3 (23,57)
Median (min; max)	-3,3 (-20,0; 13,3)
Q1-Q3	-20,0-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	86,7 (NE)
Median (min; max)	86,7 (86,7; 86,7)
Q1-Q3	86,7-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-6,7 (NE)
Median (min; max)	-6,7 (-6,7; -6,7)
Q1-Q3	-6,7--6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	63,3 (14,14)
Median (min; max)	63,3 (53,3; 73,3)
Q1-Q3	53,3-73,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-23,3 (4,71)
Median (min; max)	-23,3 (-26,7; -20,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-26,7--20,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	93,3 (NE)
Median (min; max)	93,3 (93,3; 93,3)
Q1-Q3	93,3-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	13,3 (NE)
Median (min; max)	13,3 (13,3; 13,3)
Q1-Q3	13,3-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	86,7 (NE)
Median (min; max)	86,7 (86,7; 86,7)
Q1-Q3	86,7-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	6,7 (NE)
Median (min; max)	6,7 (6,7; 6,7)
Q1-Q3	6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	86,7 (NE)
Median (min; max)	86,7 (86,7; 86,7)
Q1-Q3	86,7-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	6,7 (NE)
Median (min; max)	6,7 (6,7; 6,7)
Q1-Q3	6,7-6,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	66,7 (47,14)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-26,7 (37,71)
Median (min; max)	-26,7 (-53,3; 0,0)
Q1-Q3	-53,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	76,7 (23,57)
Median (min; max)	76,7 (60,0; 93,3)
Q1-Q3	60,0-93,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-6,7 (28,28)
Median (min; max)	-6,7 (-26,7; 13,3)
Q1-Q3	-26,7-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	53,3 (NE)
Median (min; max)	53,3 (53,3; 53,3)
Q1-Q3	53,3-53,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	86,7 (NE)
Median (min; max)	86,7 (86,7; 86,7)
Q1-Q3	86,7-86,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	6,7 (NE)
Median (min; max)	6,7 (6,7; 6,7)
Q1-Q3	6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	65,3 (26,42)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	46,7-80,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-4,0 (26,92)
Median (min; max)	6,7 (-46,7; 20,0)
Q1-Q3	-13,3-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	2 (40,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqpf2sm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 131: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (95,5)
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

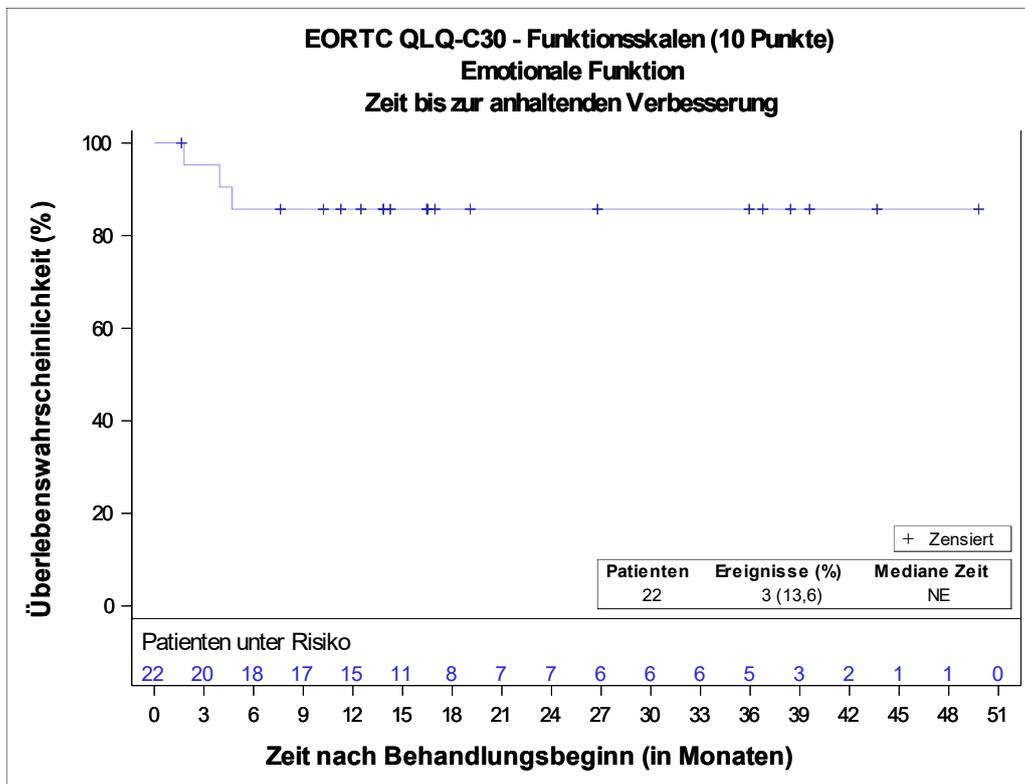
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfttdef_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 132: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

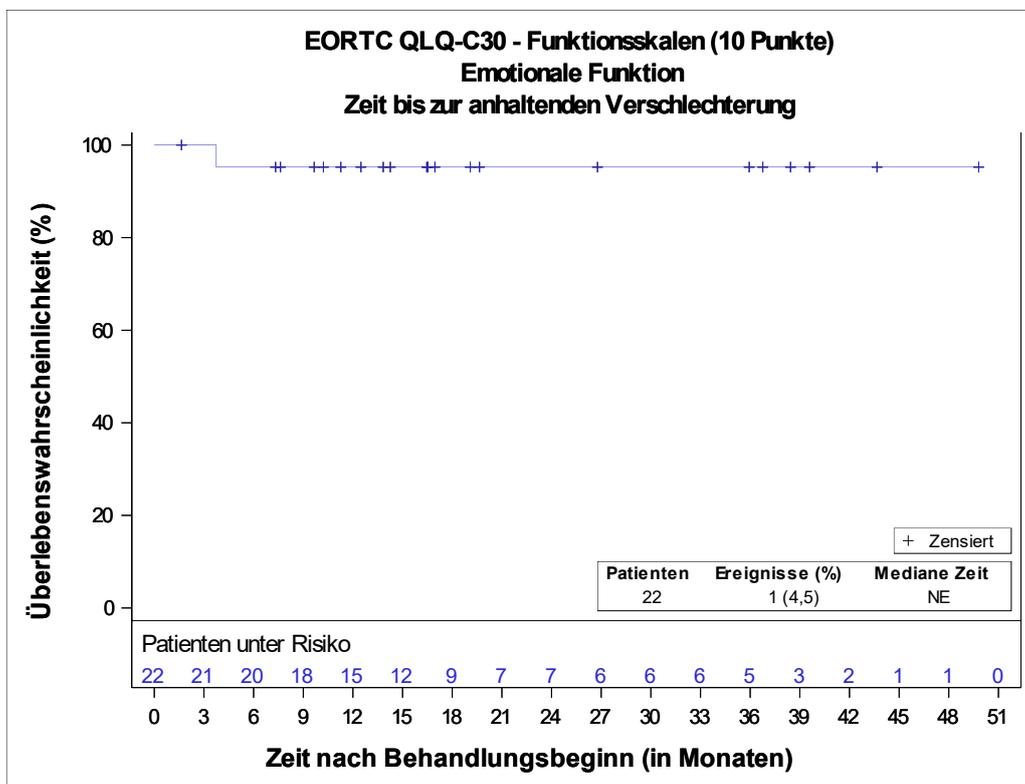
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdaef_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 133: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkte) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbef_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 134: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (27,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	16 (72,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [16,53; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (63,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	8 (36,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,65 [3,71; 23,98]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

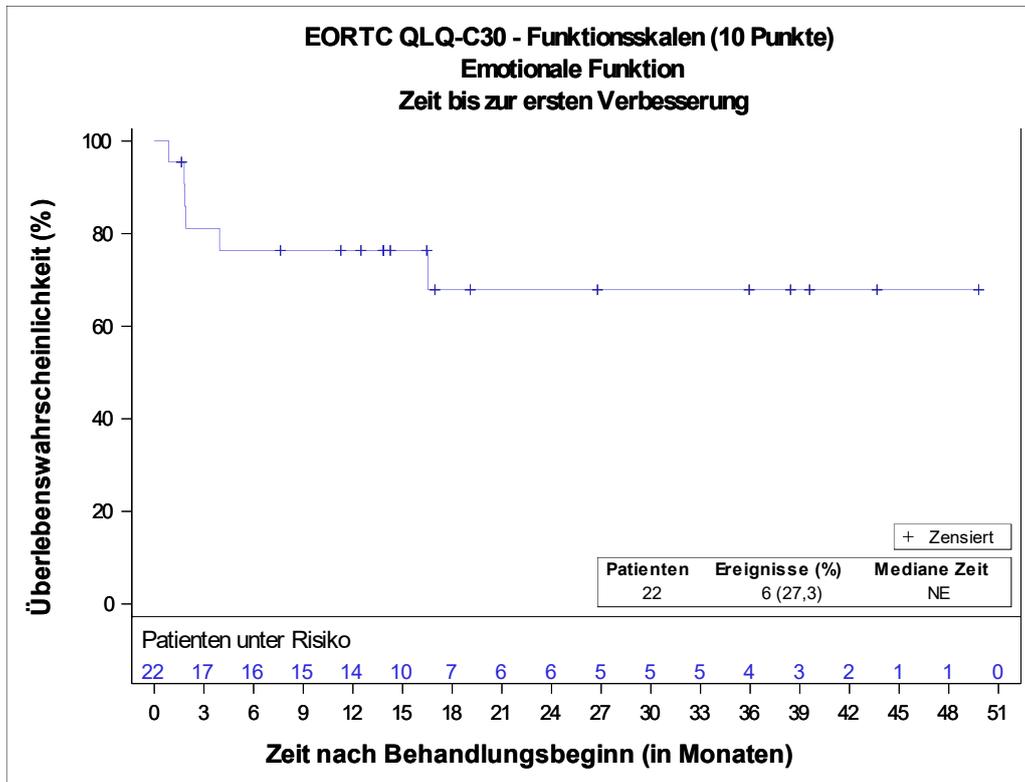
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfef_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 135: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

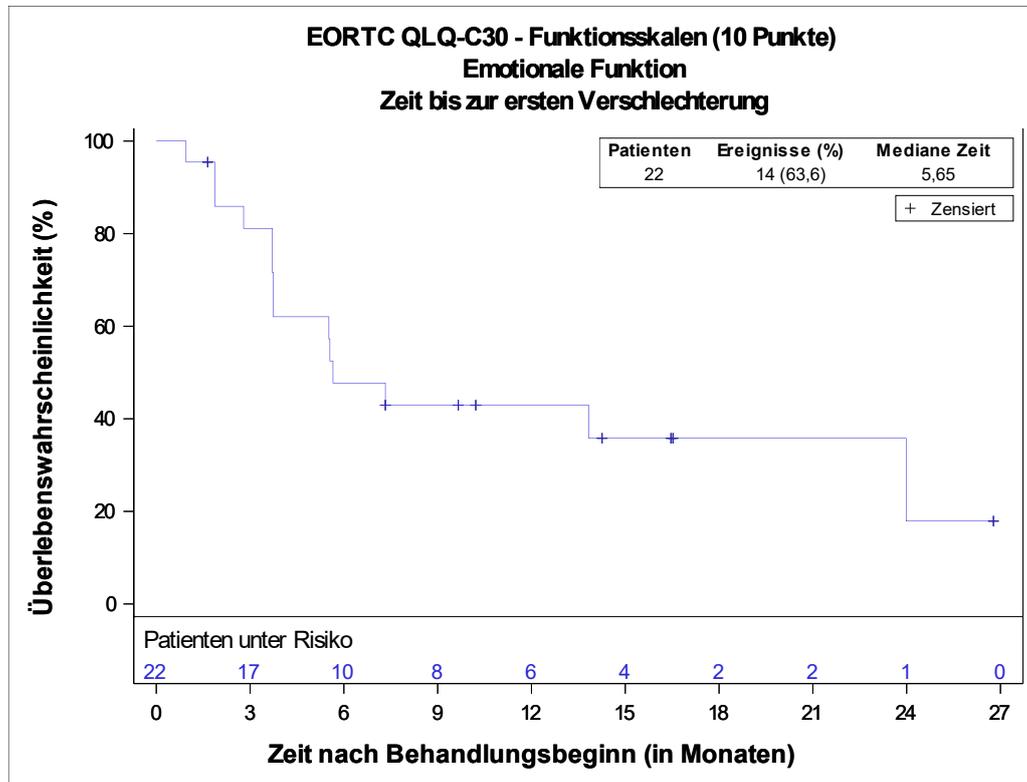
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfaef_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 136: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbef_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 137: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (26,3)	12 (63,2)	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	2 (11,1)	12 (66,7)	4 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	4 (22,2)	9 (50,0)	5 (27,8)
Zyklus 9 Tag 1	4 (22,2)	9 (50,0)	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	2 (20,0)	7 (70,0)	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (10,0)	9 (90,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

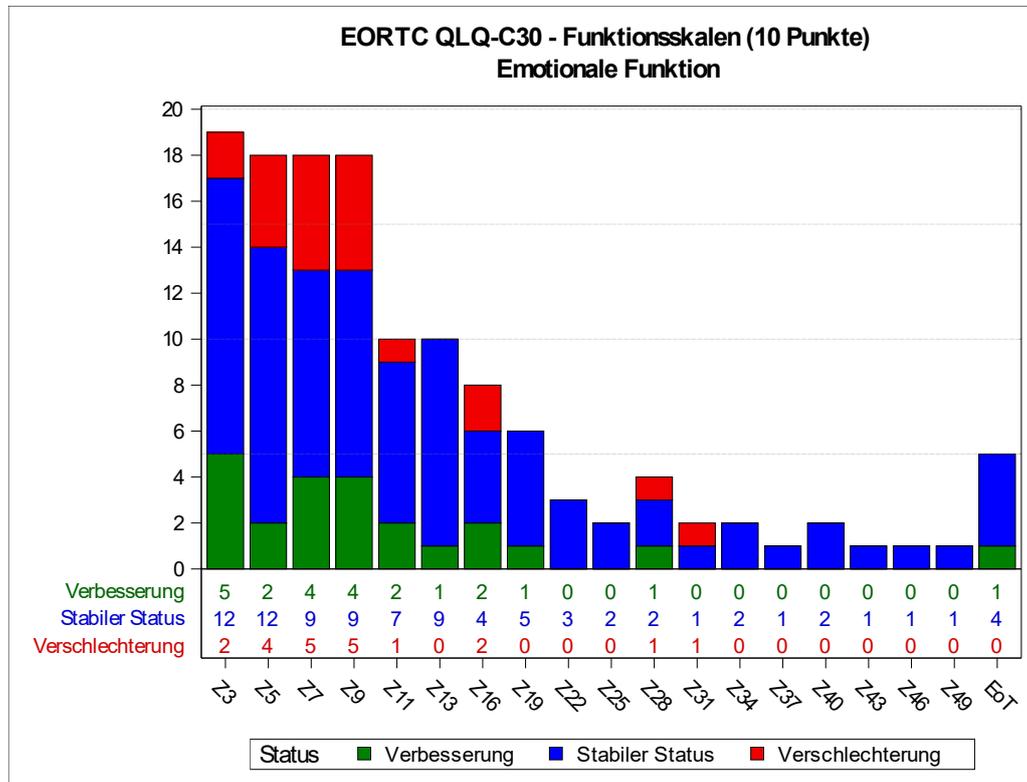
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfef_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 138: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqefbc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 139: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

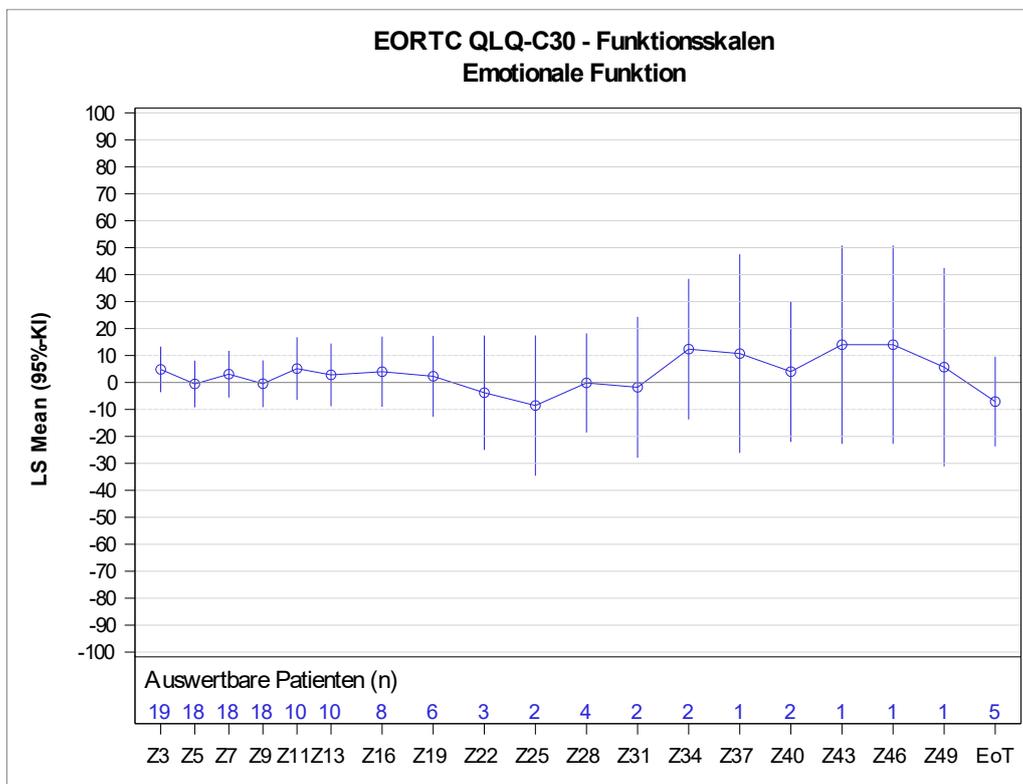
Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	78,8 (27,18)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	4,85
[95%-KI] ^c	[-3,59, 13,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-0,55
[95%-KI] ^c	[-9,21, 8,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	3,08
[95%-KI] ^c	[-5,58, 11,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-0,47
[95%-KI] ^c	[-9,13, 8,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,15
[95%-KI] ^c	[-6,47, 16,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	2,82
[95%-KI] ^c	[-8,80, 14,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	3,99
[95%-KI] ^c	[-9,01, 16,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,30
[95%-KI] ^c	[-12,70, 17,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,80

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-25,02, 17,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-8,54
[95%-KI] ^c	[-34,55, 17,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-0,17
[95%-KI] ^c	[-18,55, 18,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,79
[95%-KI] ^c	[-27,90, 24,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	12,37
[95%-KI] ^c	[-13,70, 38,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,71
[95%-KI] ^c	[-26,13, 47,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,03
[95%-KI] ^c	[-22,03, 30,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,02
[95%-KI] ^c	[-22,76, 50,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,02
[95%-KI] ^c	[-22,76, 50,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	5,68
[95%-KI] ^c	[-31,09, 42,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,08
[95%-KI] ^c	[-23,72, 9,55]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite. c: 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. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfefrm_tc2l_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 140: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqeflp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 141: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	78,8 (27,18)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	86,0 (17,14)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	6,6 (23,99)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 83,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (26,3)
Stabiler Status	12 (63,2)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	81,9 (22,19)
Median (min; max)	87,5 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-0,9 (22,67)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (11,1)
Stabiler Status	12 (66,7)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	85,0 (21,65)
Median (min; max)	95,8 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	3,5 (29,49)
Median (min; max)	0,0 (-41,7; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	81,5 (22,43)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	0,0 (29,98)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 83,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (22,2)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	87,5 (21,96)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	5,0 (15,81)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	7 (70,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	85,8 (18,45)
Median (min; max)	95,8 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	1,7 (15,11)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	9 (90,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	87,5 (12,60)
Median (min; max)	87,5 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	79,2-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	2,1 (22,60)
Median (min; max)	4,2 (-33,3; 41,7)
Q1-Q3	-12,5-12,5
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	83,3 (14,91)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	4,2 (8,74)
Median (min; max)	4,2 (-8,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	5 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	77,8 (31,55)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	41,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	-2,8 (4,81)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	70,8 (41,25)
Median (min; max)	70,8 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	41,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	83,3 (15,21)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	70,8-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-2,1 (17,18)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 16,7)
Q1-Q3	-12,5-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	87,5 (17,68)
Median (min; max)	87,5 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-12,5 (17,68)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	-12,5 (-25,0; 0,0)
Q1-Q3	-25,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	4,2 (5,89)
Median (min; max)	4,2 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 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 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-4,2 (5,89)
Median (min; max)	-4,2 (-8,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	91,7 (NE)
Median (min; max)	91,7 (91,7; 91,7)
Q1-Q3	91,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-12,5 (17,68)
Median (min; max)	-12,5 (-25,0; 0,0)
Q1-Q3	-25,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (0,00)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	8,3 (NE)
Median (min; max)	8,3 (8,3; 8,3)
Q1-Q3	8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	68,3 (26,61)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	3,3 (17,28)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqefsm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

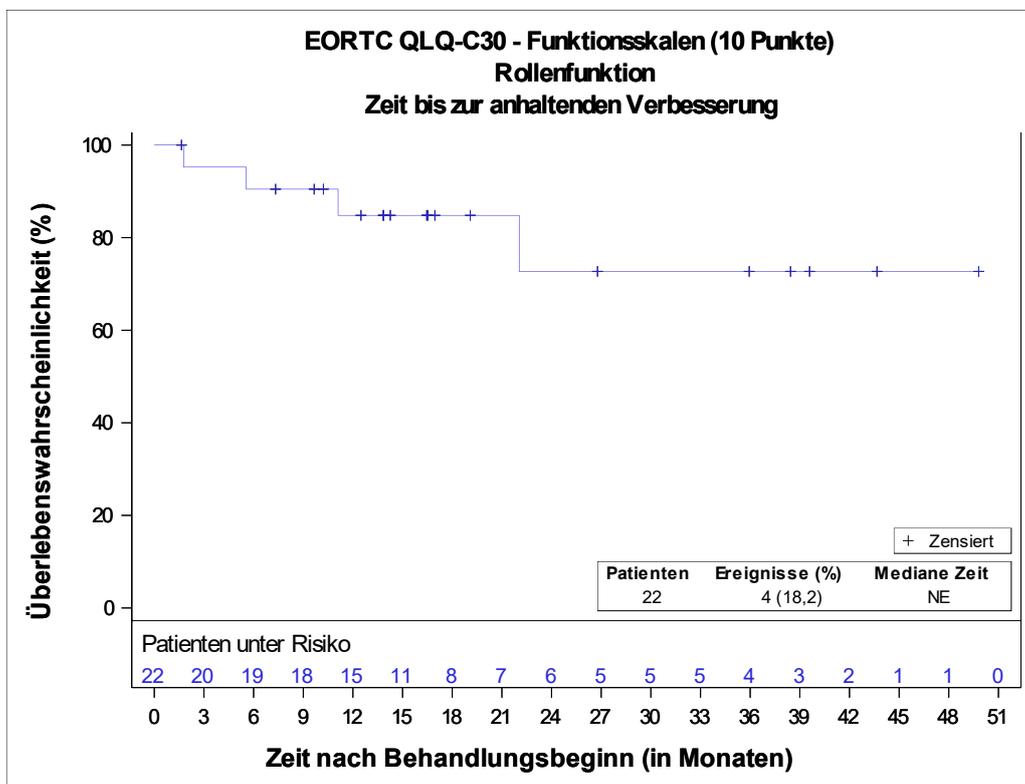
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 142: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [22,05; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (22,7)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (77,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [36,83; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfttdrf2_10p_tc21_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Abbildung 143: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

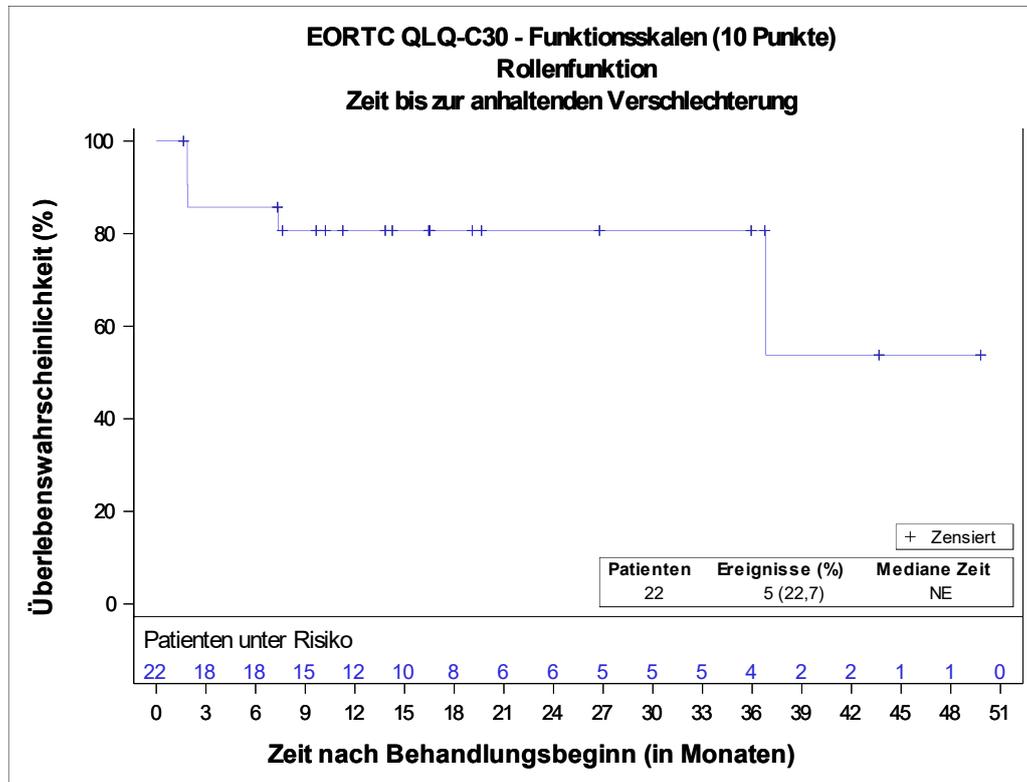
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdarf2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 144: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbrf2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 145: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	11 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,05 [1,91; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (59,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (40,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,26 [1,91; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

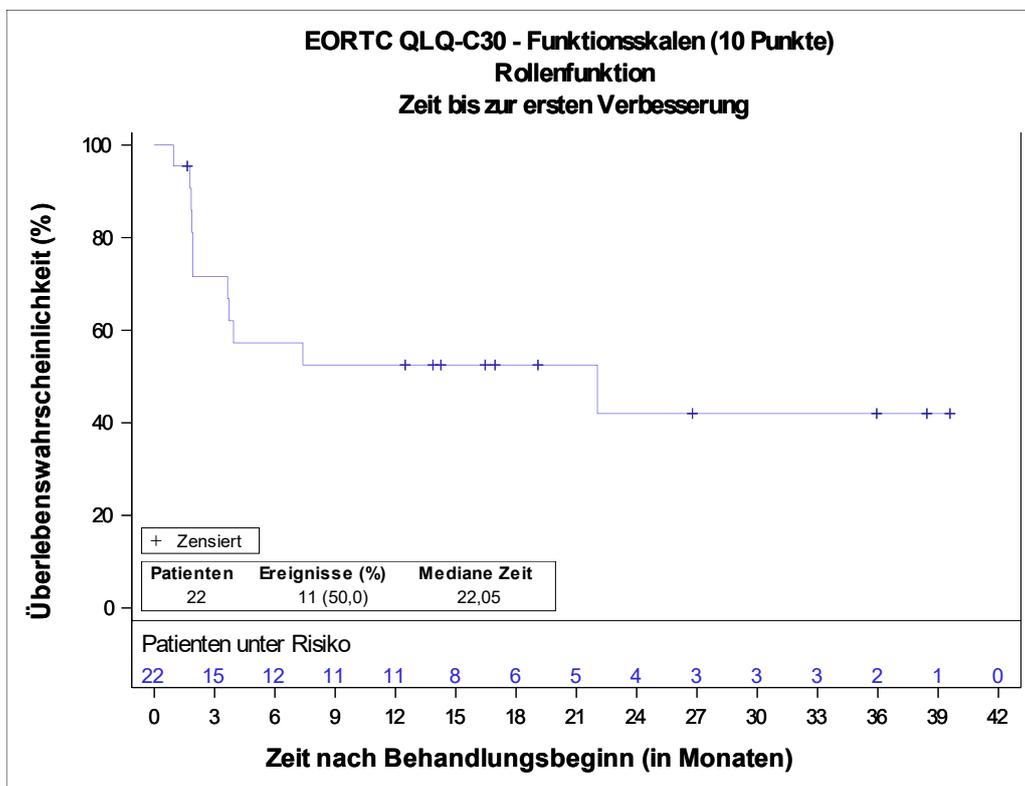
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftf2_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 146: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfarf2_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 148: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	6 (31,6)	7 (36,8)	6 (31,6)
Zyklus 5 Tag 1	5 (27,8)	9 (50,0)	4 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	6 (33,3)	8 (44,4)	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	9 (50,0)	4 (22,2)	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc21.sas

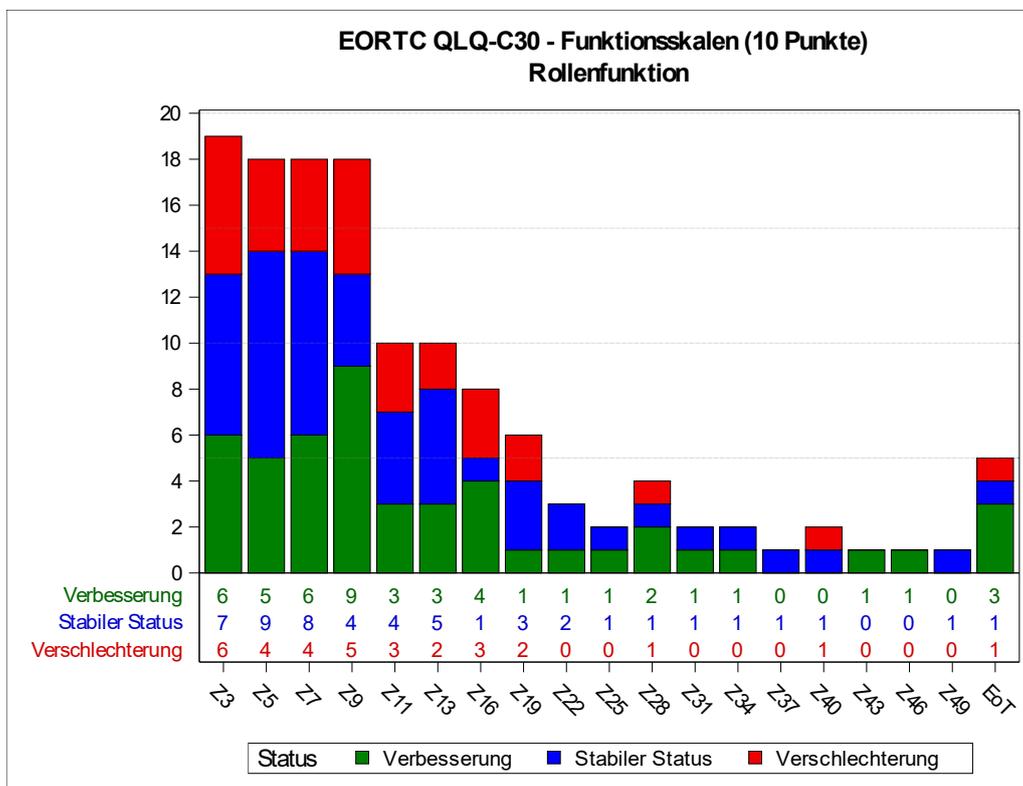
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqrf2_ch10p2_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 149: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfrf2bc_10p_tc2l_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 150: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	77,3 (29,34)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-4,80
[95%-KI] ^c	[-15,72, 6,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-3,71
[95%-KI] ^c	[-14,93, 7,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	2,77
[95%-KI] ^c	[-8,45, 13,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	4,62
[95%-KI] ^c	[-6,60, 15,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	1,88
[95%-KI] ^c	[-13,17, 16,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	7,18
[95%-KI] ^c	[-7,89, 22,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	4,27
[95%-KI] ^c	[-12,58, 21,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,93
[95%-KI] ^c	[-28,37, 10,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	10,01

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-17,47, 37,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	18,85
[95%-KI] ^c	[-14,81, 52,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,05
[95%-KI] ^c	[-15,75, 31,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	15,45
[95%-KI] ^c	[-18,29, 49,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	18,85
[95%-KI] ^c	[-14,81, 52,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	12,04
[95%-KI] ^c	[-35,72, 59,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,48
[95%-KI] ^c	[-48,15, 19,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	25,66
[95%-KI] ^c	[-22,00, 73,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	25,66
[95%-KI] ^c	[-22,00, 73,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-7,68
[95%-KI] ^c	[-55,34, 39,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,29
[95%-KI] ^c	[-29,90, 13,33]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

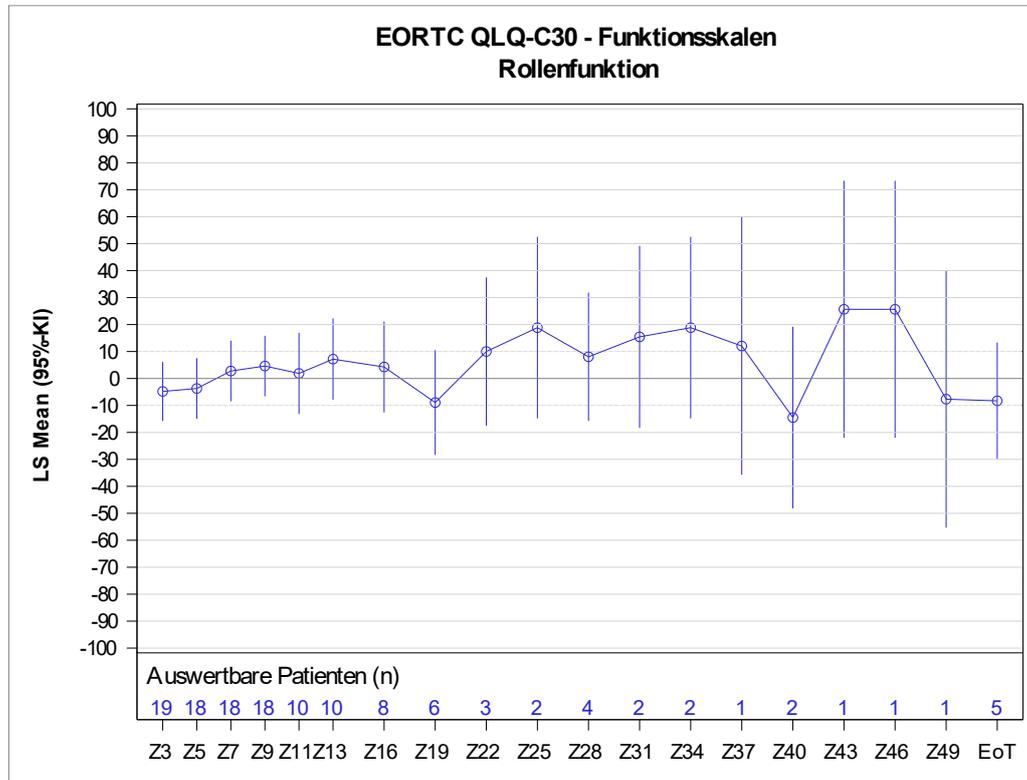
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfrf2rm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 151: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfrf2lp_tc2l_eff.rf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 152: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	77,3 (29,34)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	74,6 (27,42)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-4,4 (26,55)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	7 (36,8)
Verschlechterung	6 (31,6)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	75,9 (31,43)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-3,7 (33,11)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	82,4 (26,49)
Median (min; max)	100,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	2,8 (20,01)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	84,3 (19,36)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	4,6 (32,24)
Median (min; max)	8,3 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (50,0)
Stabiler Status	4 (22,2)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	81,7 (18,34)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	1,7 (21,44)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	4 (40,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	88,3 (15,81)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	5,0 (22,29)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	85,4 (13,91)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	2,1 (27,37)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-25,0-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	1 (12,5)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	72,2 (38,97)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-11,1 (34,43)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (16,7)
Stabiler Status	3 (50,0)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (19,25)
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)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	2 (66,7)
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)	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)	4
Mittelwert (STD)	87,5 (25,00)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (31,91)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	8,3 (11,79)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	16,7 (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 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	66,7 (47,14)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (47,14)
Median (min; max)	-16,7 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-50,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	75,0 (11,79)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 83,3)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-8,3 (35,36)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-33,3 (NE)
Median (min; max)	-33,3 (-33,3; -33,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3--33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	63,3 (39,79)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	3,3 (32,06)
Median (min; max)	16,7 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (60,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	1 (20,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfrf2sm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 153: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (13,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	19 (86,4)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [38,74; NE]	
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (27,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	16 (72,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	28,55 [14,19; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

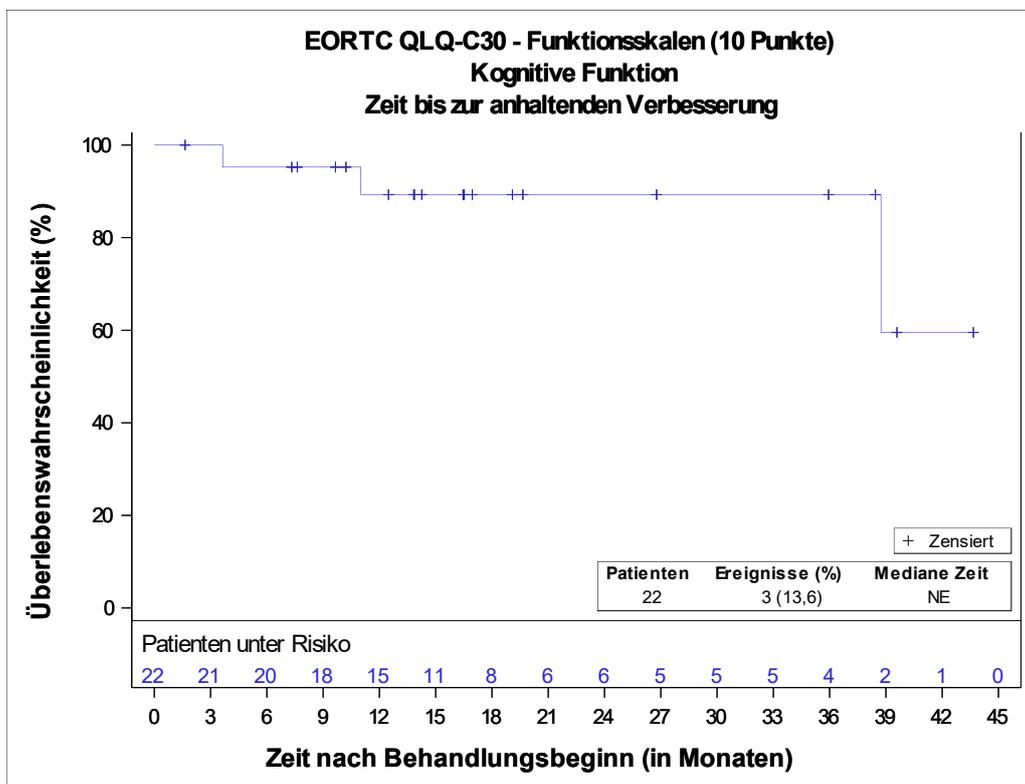
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfttdef_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 154: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

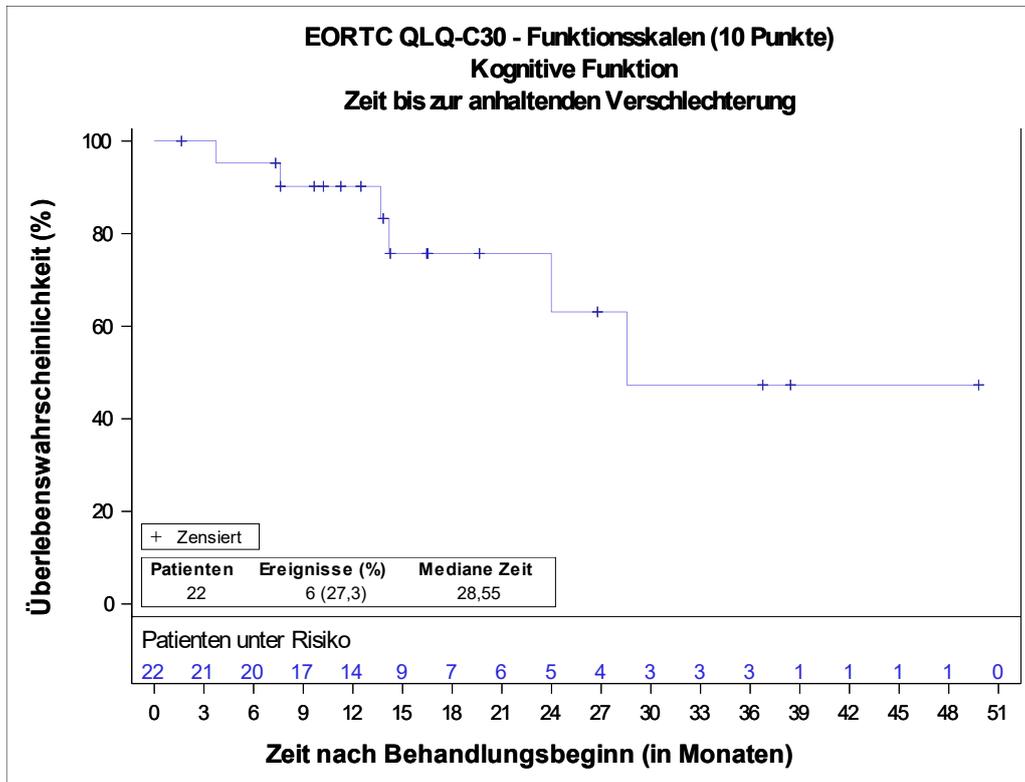
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdacf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 155: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbc_f_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 156: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (40,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	13 (59,1)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (68,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (31,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,67 [3,75; 32,92]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

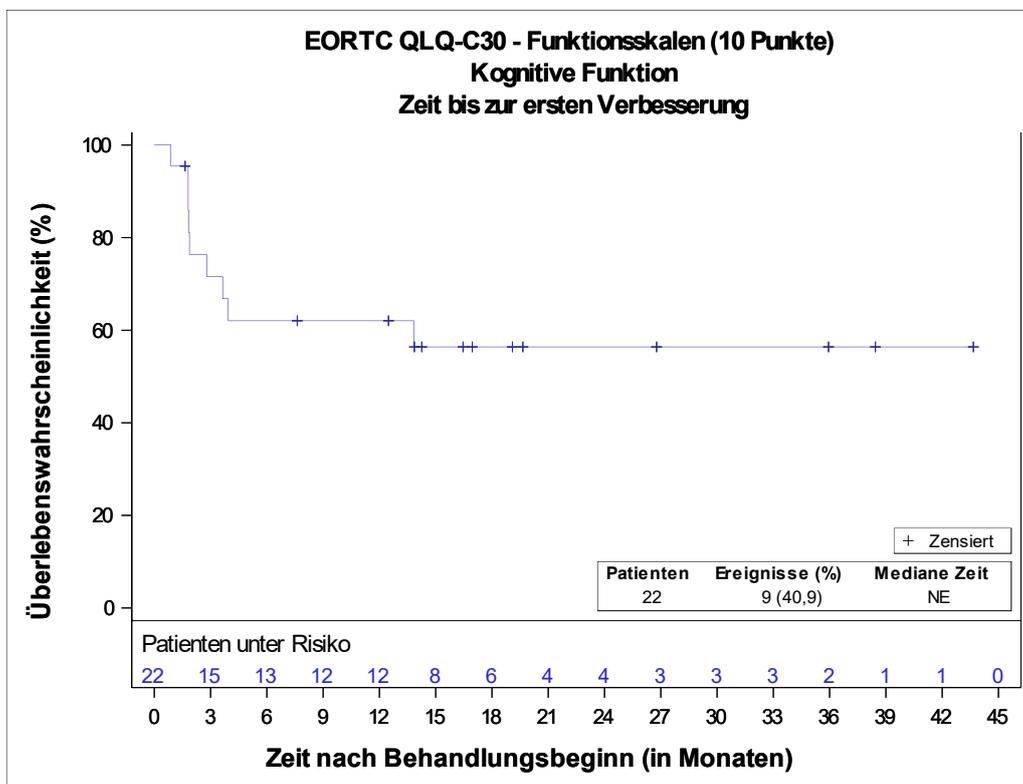
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftf_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 157: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

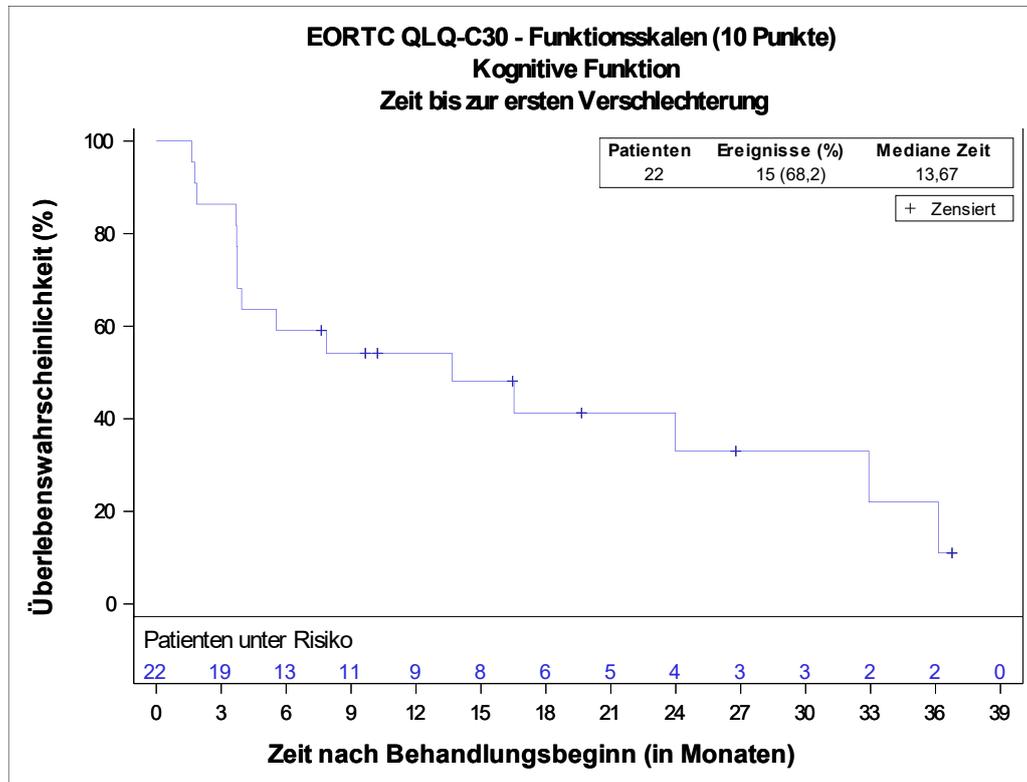
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfacf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 158: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbcf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 159: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (26,3)	12 (63,2)	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)
Zyklus 7 Tag 1	5 (27,8)	7 (38,9)	6 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	3 (16,7)	10 (55,6)	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	0 (0,0)	4 (66,7)
Zyklus 22 Tag 1	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

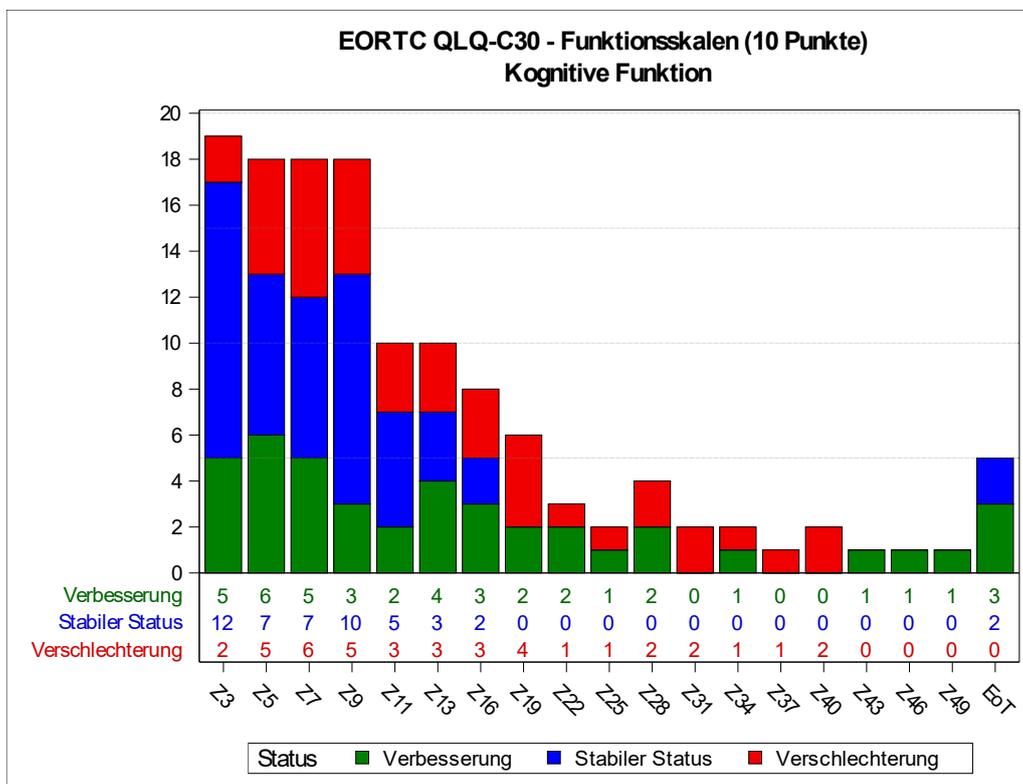
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcf_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 160: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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

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

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

Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqc30bc_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 161: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	85,6 (14,81)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	2,82
[95%-KI] ^c	[-5,32, 10,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-2,33
[95%-KI] ^c	[-10,73, 6,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-2,15
[95%-KI] ^c	[-10,53, 6,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	-5,86
[95%-KI] ^c	[-14,23, 2,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-2,54
[95%-KI] ^c	[-13,78, 8,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-4,88
[95%-KI] ^c	[-16,14, 6,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-1,27
[95%-KI] ^c	[-13,83, 11,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,33
[95%-KI] ^c	[-24,86, 4,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	2,43

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-18,13, 22,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-4,25
[95%-KI] ^c	[-29,45, 20,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-5,04
[95%-KI] ^c	[-22,79, 12,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,79
[95%-KI] ^c	[-36,08, 14,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,50
[95%-KI] ^c	[-22,63, 27,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-10,79
[95%-KI] ^c	[-46,42, 24,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,17
[95%-KI] ^c	[-39,30, 10,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	15,79
[95%-KI] ^c	[-19,70, 51,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	15,79
[95%-KI] ^c	[-19,70, 51,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	15,79
[95%-KI] ^c	[-19,70, 51,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	5,07
[95%-KI] ^c	[-11,01, 21,16]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

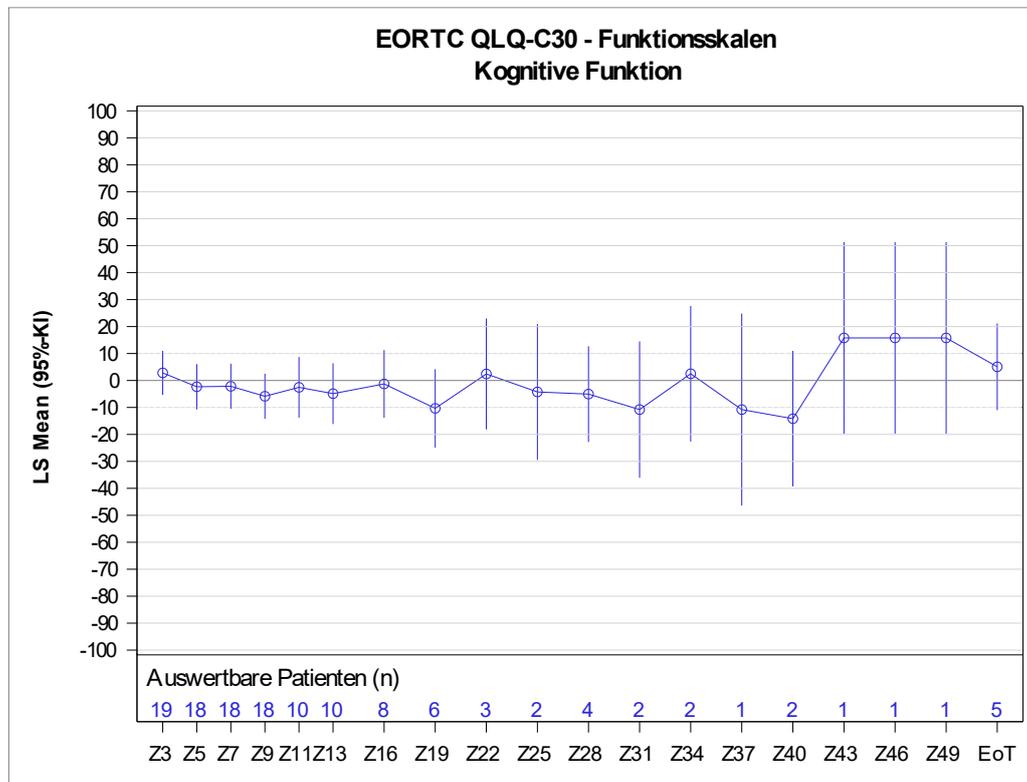
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcfm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 162: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 163: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	85,6 (14,81)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	88,6 (18,47)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	2,6 (13,90)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (26,3)
Stabiler Status	12 (63,2)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	85,2 (20,52)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-3,7 (21,81)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	84,3 (18,50)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-2,8 (16,42)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (27,8)
Stabiler Status	7 (38,9)
Verschlechterung	6 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	80,6 (23,74)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	-6,5 (21,50)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (16,7)
Stabiler Status	10 (55,6)
Verschlechterung	5 (27,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	81,7 (18,34)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-1,7 (12,30)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	78,3 (26,12)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-3,3 (25,82)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	3 (30,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	85,4 (18,77)
Median (min; max)	91,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-2,1 (18,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	2 (25,0)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	72,2 (20,18)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	-8,3 (20,41)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	4 (66,7)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	83,3 (16,67)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Mittelwert (STD)	5,6 (19,25)
Median (min; max)	16,7 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (66,7)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	75,0 (11,79)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 83,3)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	79,2 (15,96)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (25,00)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-25,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (0,00)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (0,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	91,7 (11,79)
Median (min; max)	91,7 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	-16,7 (NE)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	75,0 (11,79)
Median (min; max)	75,0 (66,7; 83,3)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (0,00)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	83,3 (0,00)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (0,00)
Median (min; max)	-16,7 (-16,7; -16,7)
Q1-Q3	-16,7--16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	2 (100,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	83,3 (16,67)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	10,0 (9,13)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (60,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqcfsm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 164: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Soziale Funktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (31,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	15 (68,2)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	46,98 [7,33; NE]	
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (9,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	20 (90,9)	
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: 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; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

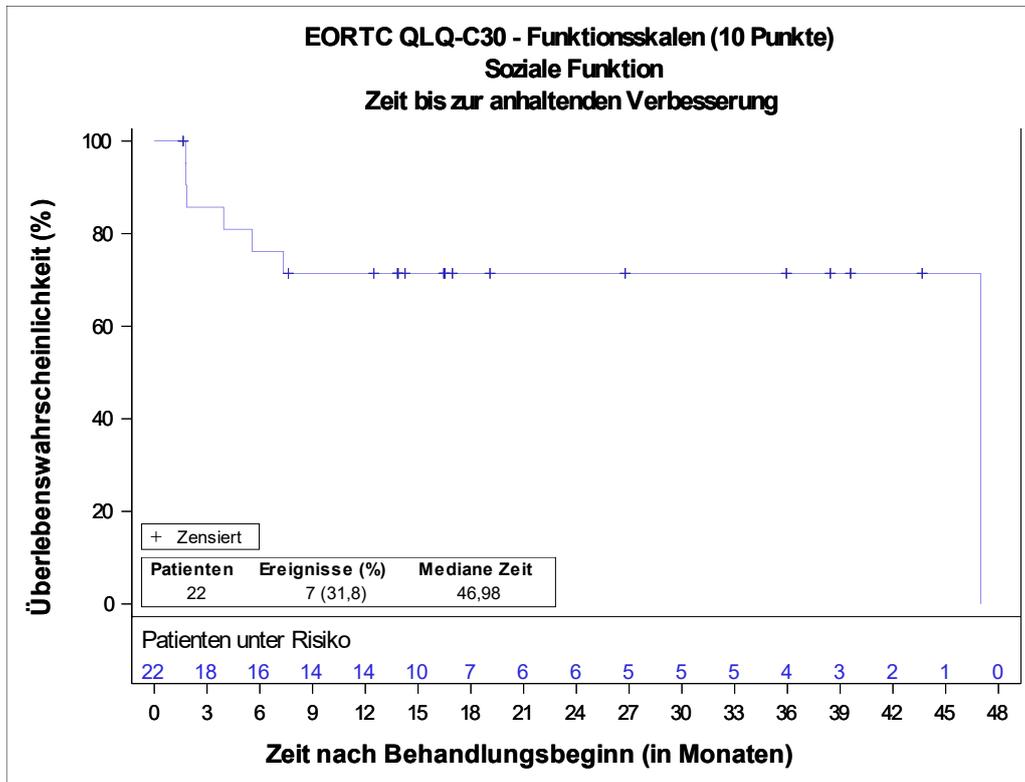
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfdds_f_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 165: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

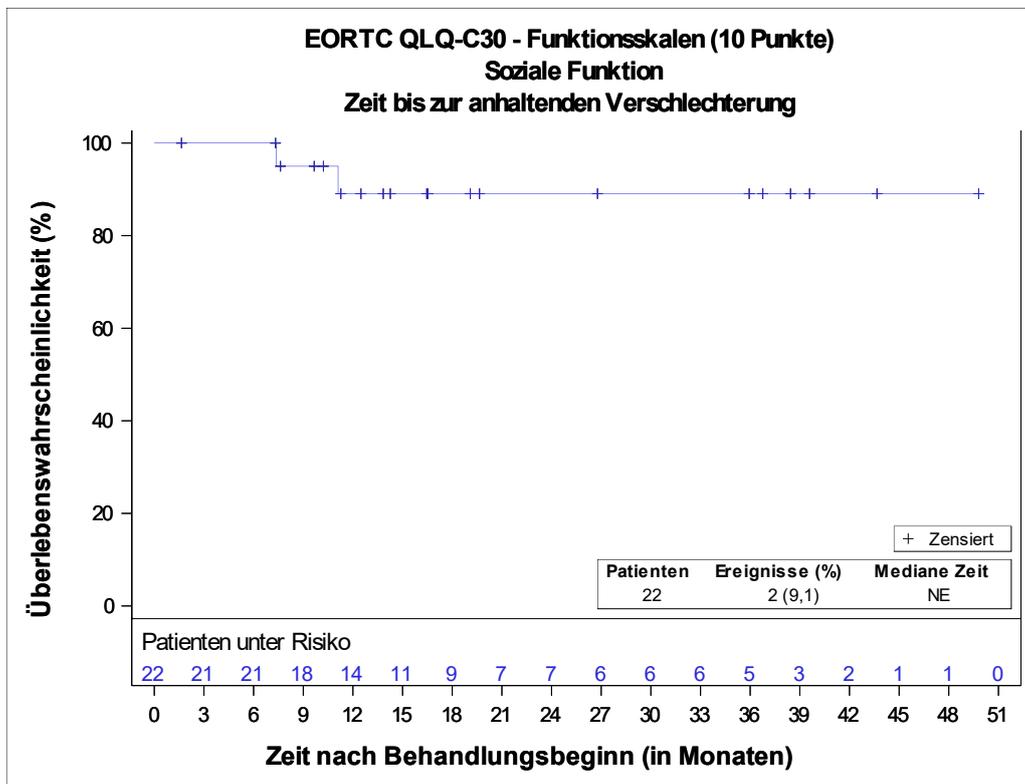
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdasf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 166: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftdbsf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 167: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt		Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Soziale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (45,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	12 (54,5)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (59,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (40,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,07 [3,71; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; 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. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30tte_tc21.sas

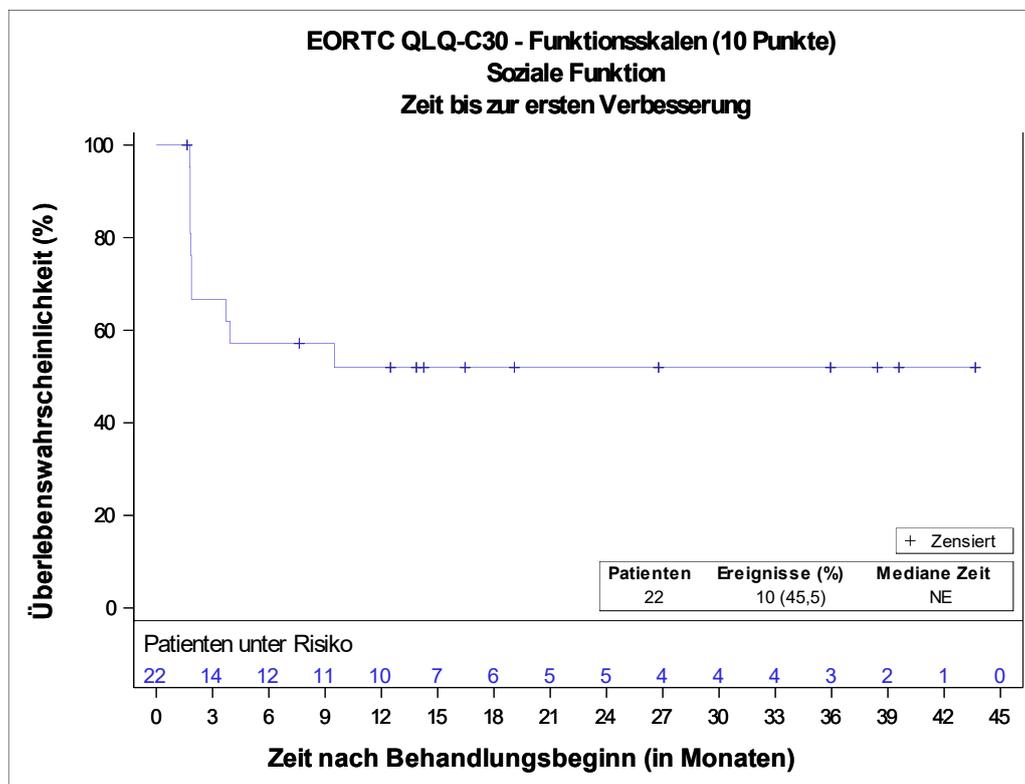
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqftfsf_10p_tc21_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 168: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

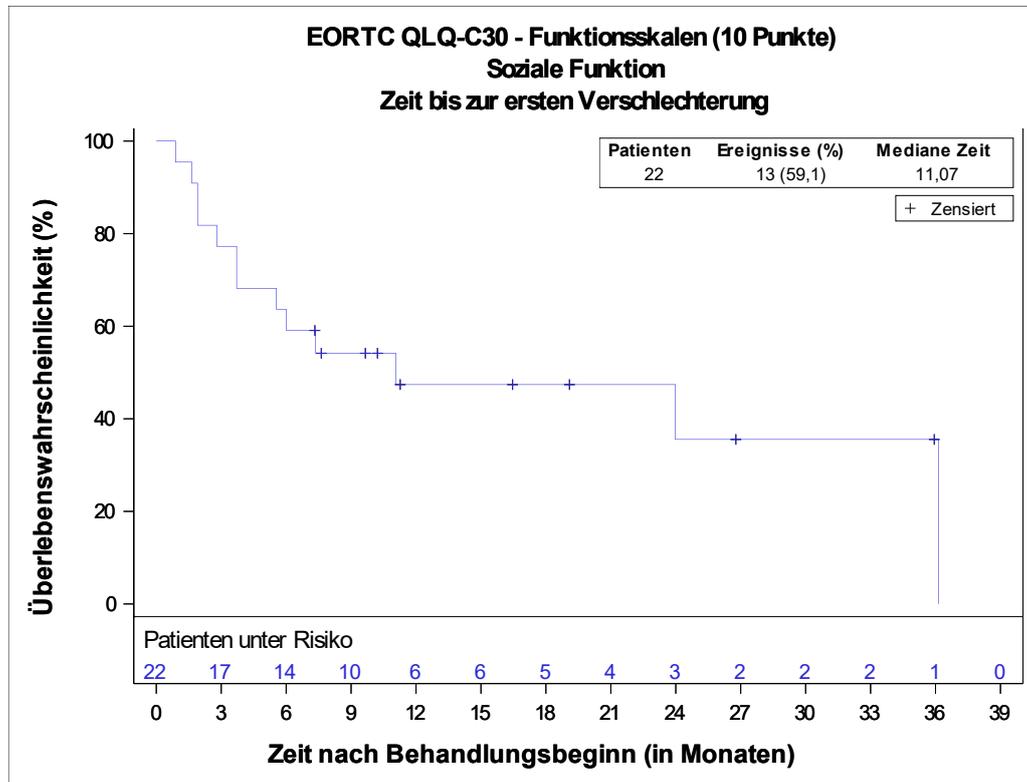
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfasf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 169: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30km_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqftfbsf_10p_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 170: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N=31)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	8 (42,1)	9 (47,4)	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	6 (33,3)	9 (50,0)	3 (16,7)
Zyklus 7 Tag 1	6 (33,3)	8 (44,4)	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	8 (44,4)	8 (44,4)	2 (11,1)
Zyklus 11 Tag 1	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten die entsprechende Visite stattgefunden hat.

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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt, werden aber nicht angezeigt, da sie das Kriterium für Auswertbarkeit^a nicht erfüllen.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30chg_tc2l.sas

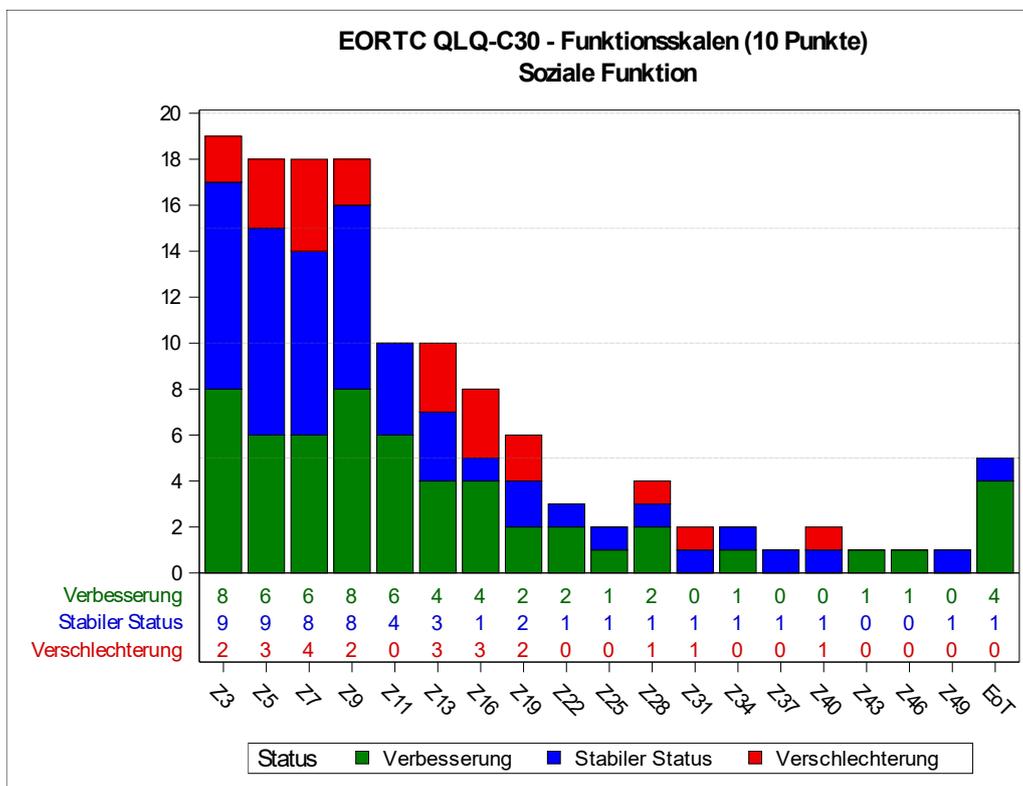
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqsf_ch10p2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 171: 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: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen.
 Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30bc_tc2l.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfsfbc_10p_tc2l_eff.rf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
 25MAY2023 / 02:36

Tabelle 172: Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	22
Mittelwert (STD)	76,5 (30,71)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	8,99
[95%-KI] ^c	[1,25, 16,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	6,24
[95%-KI] ^c	[-1,71, 14,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	6,56
[95%-KI] ^c	[-1,40, 14,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	18
LS Mean ^c	12,11
[95%-KI] ^c	[4,16, 20,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	14,75
[95%-KI] ^c	[4,08, 25,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,85
[95%-KI] ^c	[-4,83, 16,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	9,43
[95%-KI] ^c	[-2,54, 21,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,69
[95%-KI] ^c	[-13,09, 14,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	11,85

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
[95%-KI] ^c	[-7,65, 31,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	5,35
[95%-KI] ^c	[-18,52, 29,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,94
[95%-KI] ^c	[-12,94, 20,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,15
[95%-KI] ^c	[-27,16, 20,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	19,18
[95%-KI] ^c	[-4,68, 43,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	13,51
[95%-KI] ^c	[-20,33, 47,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,15
[95%-KI] ^c	[-38,02, 9,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	24,86
[95%-KI] ^c	[-8,93, 58,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	24,86
[95%-KI] ^c	[-8,93, 58,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-8,48
[95%-KI] ^c	[-42,26, 25,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	8,26
[95%-KI] ^c	[-7,11, 23,62]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30mmrm_tc2l.sas

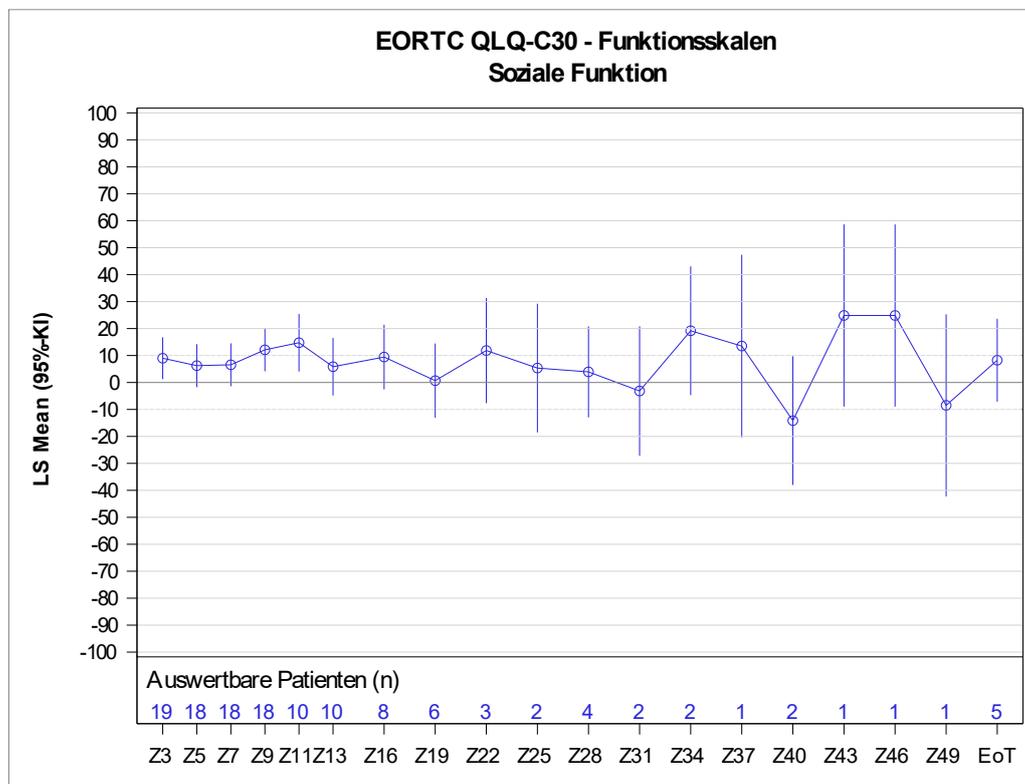
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfsfrm_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Abbildung 173: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B



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; 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.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da die Post Year 2 Visiten keinem festen Zeitplan folgen und somit die Zeitpunkte zwischen den Studienteilnehmern variieren.

Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/f_qlqc30lp_tc2l.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/f_qlqfsflp_tc2l_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 174: Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	22
Mittelwert (STD)	76,5 (30,71)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	87,7 (17,43)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	10,5 (22,37)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (42,1)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	86,1 (25,08)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	5,6 (32,84)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	9 (50,0)
Verschlechterung	3 (16,7)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	86,1 (18,30)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	6,5 (19,92)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (33,3)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	4 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	91,7 (15,39)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	18
Mittelwert (STD)	12,0 (26,08)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 100,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (44,4)
Stabiler Status	8 (44,4)
Verschlechterung	2 (11,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	95,0 (11,25)
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)	10
Mittelwert (STD)	13,3 (13,15)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (60,0)
Stabiler Status	4 (40,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	86,7 (17,21)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	3,3 (21,94)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	3 (30,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	91,7 (12,60)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (19,42)
Median (min; max)	8,3 (-16,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (50,0)
Stabiler Status	1 (12,5)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	80,6 (22,15)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	6
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (33,3)
Stabiler Status	2 (33,3)
Verschlechterung	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (19,25)
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)	3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
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 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)	4
Mittelwert (STD)	83,3 (19,25)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (28,46)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
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)	-16,7 (23,57)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 34 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 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	1 (50,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	66,7 (47,14)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	-16,7 (23,57)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	100,0 (NE)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 46 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	33,3 (NE)
Median (min; max)	33,3 (33,3; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	66,7 (NE)
Median (min; max)	66,7 (66,7; 66,7)
Q1-Q3	66,7-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 49 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (50,0)
Verschlechterung	1 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 3	
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, Post Year 2 Visite 3	
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)
Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 4	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	0,0 (NE)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 5	
Anzahl der Patienten ^b (n)	0
Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	83,3 (NE)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 83,3)
Q1-Q3	83,3-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 6	
Anzahl der Patienten ^b (n)	1
Mittelwert (STD)	16,7 (NE)
Median (min; max)	16,7 (16,7; 16,7)
Q1-Q3	16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (100,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	80,0 (21,73)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	23,3 (19,00)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (80,0)
Stabiler Status	1 (20,0)
Verschlechterung	0 (0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Teilpopulation B (N' = 22) (N = 31)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; 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>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_qlqc30sm_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_qlqfsfm2_tc2l_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Anhang 4-L2.8: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 175: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	31 (100)
CTCAE-Grad < 3	8 (25,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	23 (74,2)
CTCAE-Grad 3	20 (64,5)
CTCAE-Grad 4	2 (6,5)
CTCAE-Grad 5	1 (3,2)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	30 (96,8)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	10 (32,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	11 (35,5)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (6,5)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (3,2)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_anyae_ge_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_sp_anyae_ge_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 176: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	8 (25,8)
CTCAE-Grad < 3	7 (22,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (3,2)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	14 (45,2)
CTCAE-Grad < 3	12 (38,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (6,5)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (3,2)
CTCAE-Grad < 3	1 (3,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	11 (35,5)
CTCAE-Grad < 3	8 (25,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (9,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	5 (16,1)
CTCAE-Grad < 3	4 (12,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (3,2)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; 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); PT: Preferred Term; 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 anormal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_sp_aesig_ge_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_sp_aesig_ge_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 177: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (93,5)
PT Diarrhö	21 (67,7)
PT Mundtrockenheit	16 (51,6)
PT Erbrechen	13 (41,9)
PT Verstopfung	11 (35,5)
PT Übelkeit	11 (35,5)
PT Gastro-ösophageale Refluxerkrankung	8 (25,8)
PT Stomatitis	7 (22,6)
PT Abdominalschmerz	6 (19,4)
PT Schmerzen Oberbauch	5 (16,1)
PT Bauch aufgetrieben	4 (12,9)
PT Flatulenz	4 (12,9)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (87,1)
PT Fatigue	15 (48,4)
PT Ödem peripher	11 (35,5)
PT Fieber	9 (29,0)
PT Schüttelfrost	4 (12,9)
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	4 (12,9)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	23 (74,2)
PT Arthralgie	10 (32,3)
PT Rückenschmerzen	7 (22,6)
PT Muskelspasmen	5 (16,1)
PT Schmerz in einer Extremität	5 (16,1)
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	5 (16,1)
PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	4 (12,9)
PT Muskuläre Schwäche	4 (12,9)
PT Myalgie	4 (12,9)
SOC Untersuchungen	23 (74,2)
PT Alaninaminotransferase erhöht	8 (25,8)
PT Aspartataminotransferase erhöht	7 (22,6)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	5 (16,1)
PT Gewicht erhöht	5 (16,1)
PT Kreatinin im Blut erhöht	5 (16,1)
PT Bilirubin im Blut erhöht	4 (12,9)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (71,0)
PT Appetit vermindert	13 (41,9)
PT Hypokalzämie	6 (19,4)
PT Hyponatriämie	6 (19,4)
PT Hyperglykämie	5 (16,1)

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
PT Hyperphosphatämie	4 (12,9)
PT Hypokaliämie	4 (12,9)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (64,5)
PT Infektion der oberen Atemwege	6 (19,4)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (61,3)
PT Dyspnoe	6 (19,4)
PT Husten	6 (19,4)
PT Dysphonie	5 (16,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	18 (58,1)
PT Kopfschmerzen	5 (16,1)
PT Schwindelgefühl	4 (12,9)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (48,4)
PT Ausschlag	6 (19,4)
PT Trockene Haut	6 (19,4)
SOC Gefäßerkrankungen	14 (45,2)
PT Hypertonie	10 (32,3)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (41,9)
PT Thrombozytopenie	8 (25,8)
PT Leukopenie	5 (16,1)
PT Lymphopenie	4 (12,9)
PT Neutropenie	4 (12,9)
SOC Augenerkrankungen	9 (29,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	9 (29,0)
PT Schlaflosigkeit	5 (16,1)
PT Angst	4 (12,9)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (25,8)
SOC Herzerkrankungen	6 (19,4)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (16,1)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (12,9)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RET: Rearranged during Transfection; 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. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc2l.sas

Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_aespt_10pct_tc2l_saf.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 178: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (32,3)
PT Diarrhö	3 (9,7)
PT Dysphagie	2 (6,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (25,8)
PT Hyponatriämie	4 (12,9)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (16,1)
PT Neutropenie	2 (6,5)
PT Thrombozytopenie	2 (6,5)
SOC Gefäßerkrankungen	4 (12,9)
PT Hypertonie	3 (9,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (12,9)
SOC Untersuchungen	4 (12,9)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (9,7)
PT Dyspnoe	2 (6,5)
SOC Herzerkrankungen	2 (6,5)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (6,5)
PT Rückenschmerzen	2 (6,5)
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RET: Rearranged during Transfection; 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. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc21.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_gr3aespt_5pct_tc21_saf.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC
25MAY2023 / 02:36

Tabelle 179: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (12,9)
PT Dysphagie	2 (6,5)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (12,9)
SOC Herzerkrankungen	3 (9,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (6,5)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc2l.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_saespt_5pct_tc2l_saf.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 180: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (93,5)
PT Diarrhö	21 (67,7)
PT Mundtrockenheit	16 (51,6)
PT Erbrechen	13 (41,9)
PT Verstopfung	11 (35,5)
PT Übelkeit	11 (35,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (87,1)
PT Fatigue	15 (48,4)
PT Ödem peripher	11 (35,5)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (74,2)
PT Arthralgie	10 (32,3)
SOC Untersuchungen	23 (74,2)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (71,0)
PT Appetit vermindert	13 (41,9)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (64,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (61,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	18 (58,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (48,4)
SOC Gefäßerkrankungen	14 (45,2)
PT Hypertonie	10 (32,3)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (41,9)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc2l.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_aespt_10pat_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 181: 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: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (3,2)
PT Belastungsdyspnoe	1 (3,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (3,2)
PT Sepsis	1 (3,2)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden. Die Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_aespt_ge_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_tdiscaespt_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36

Tabelle 182: Mediane Beobachtungsdauer für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Teilpopulation B

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation B (N = 31)
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	19,12
N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); 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 Teilpopulation B umfasst Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TC/t_followup_ae_tc2l.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TC/t_fu_ae_tc2l_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/observed/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TC

25MAY2023 / 02:36