

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

	Seite
Anhang 4-M1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik	2
Anhang 4-M1.1: Charakterisierung der Studienpopulation.....	2
Anhang 4-M1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	31
Anhang 4-M1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	34
Anhang 4-M1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen	37
Anhang 4-M1.5: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	43
Anhang 4-M1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	50
Anhang 4-M1.7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	211
Anhang 4-M1.8: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	332
Anhang 4-M2: Supgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)	344
Anhang 4-M2.1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)	344
Anhang 4-M2.1.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	344
Anhang 4-M2.1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	347
Anhang 4-M2.1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen.....	350
Anhang 4-M2.1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	356
Anhang 4-M2.1.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	453
Anhang 4-M2.1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	526
Anhang 4-M2.2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)	530
Anhang 4-M2.2.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	530
Anhang 4-M2.2.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	533
Anhang 4-M2.2.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen.....	536
Anhang 4-M2.2.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	542
Anhang 4-M2.2.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	631
Anhang 4-M2.2.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	698
Anhang 4-M2.3: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr).....	701

Anhang 4-M2.3.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	701
Anhang 4-M2.3.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	704
Anhang 4-M2.3.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen.....	707
Anhang 4-M2.3.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	713
Anhang 4-M2.3.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	802
Anhang 4-M2.3.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	869
Anhang 4-M3: Supgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO- 001 (nach primärer Diagnose)	872
Anhang 4-M3.0.1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO- 001 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom) ...	872
Anhang 4-M3.0.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	872
Anhang 4-M3.0.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	875
Anhang 4-M3.0.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen.....	878
Anhang 4-M3.0.5: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	884
Anhang 4-M3.0.6: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	973
Anhang 4-M3.0.7: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	1040
Anhang 4-M3.1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO- 001 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)	1044
Anhang 4-M3.1.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	1044
Anhang 4-M3.1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	1047
Anhang 4-M3.1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen.....	1050
Anhang 4-M3.1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	1056
Anhang 4-M3.1.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	1152
Anhang 4-M3.1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	1225
Anhang 4-M3.2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO- 001 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere).....	1229
Anhang 4-M3.2.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben	1229
Anhang 4-M3.2.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	1232
Anhang 4-M3.2.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen.....	1235
Anhang 4-M3.2.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30	1241
Anhang 4-M3.2.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30	1339
Anhang 4-M3.2.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.....	1412

**Anhang 4-M1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO-001
- Kohorte Tumoragnostik**

Anhang 4-M1.1: 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 - Kohorte Tumoragnostik

Status	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Patienten, die mindestens eine Dosis von 160 mg BID erhalten haben [1] (n, %)	54 (98,2)
Startdosis von 160 mg BID	53 (96,4)
Intra-patientische Dosisescalation auf 160 mg BID	1 (1,8)
Fortgesetzte Behandlung nach Progress (n, %)	14 (25,5)
Status der Behandlung (n, %)	
Abgebrochen	37 (67,3)
Laufend	18 (32,7)
Grund für den Behandlungsabbruch (n, %)	
Progress	24 (43,6)
Unerwünschtes Ereignis	5 (9,1)
Rücknahme der Einwilligung	3 (5,5)
Andere	3 (5,5)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (1,8)
Tod	1 (1,8)
Status der Studie (n, %)	
Abgebrochen	33 (60,0)
Laufend	22 (40,0)
Grund für den Studienabbruch (n, %)	
Tod	30 (54,5)
Rücknahme der Einwilligung	2 (3,6)
Der Nachbeobachtung verloren gegangen	1 (1,8)
Studienzeit (TOS) (Monate) [2]	
n	55
Mittelwert	16,42
Standardabweichung	13,956
Median	12,75
Minimum	0,4
Maximum	59,7
BID: Bis in die (zweimal täglich); mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_spdisp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_spdisp_ta_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:16

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

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 55)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	27 (49,1)
Weiblich	28 (50,9)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	37 (67,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (5,5)
Asiaten	14 (25,5)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	1 (1,8)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	35 (63,6)
Europa	5 (9,1)
Rest der Welt	15 (27,3)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	16 (29,1)
45 bis < 65 Jahre	23 (41,8)
65 bis < 75 Jahre	12 (21,8)
75 bis < 85 Jahre	3 (5,5)
≥ 85 Jahre	1 (1,8)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	53,2 (15,26)
Median (min-max)	54,0 (21-85)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	67,8 (15,91)
Median (min-max)	67,1 (40,6-105,0)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	10 (18,2)
≥ 50 kg	45 (81,8)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	18 (32,7)
1	33 (60,0)
2	4 (7,3)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Pankreaskarzinom	14 (25,5)
Kolonkarzinom	14 (25,5)
Speicheldrüsenkrebs	4 (7,3)
Gallengangskarzinom	3 (5,5)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Sarkom	3 (5,5)
Primärtumor unbekanntes Ursprungs	3 (5,5)
Mammakarzinom	2 (3,6)
Nicht-melanotischer Hautkrebs	2 (3,6)
Xanthogranulom	2 (3,6)
Karzinoid	1 (1,8)
Ösophago-gastraler Übergang	1 (1,8)
Neuroendokriner Tumor	1 (1,8)
Ovarialkarzinom	1 (1,8)
Pulmonares Karzinosarkom	1 (1,8)
Rektaler neuroendokriner Tumor	1 (1,8)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (1,8)
Dünndarmkrebs	1 (1,8)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
IIB	1 (1,8)
III	5 (9,1)
IV	47 (85,5)
Fehlend	2 (3,6)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	22,2 (31,52)
Median (min-max)	13,9 (1,7-213,2)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	53 (96,4)
Nein	2 (3,6)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	50 (90,9)
Nein	5 (9,1)
Art der vorherigen systemischen Therapeutika^b, n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	5 (9,1)
- Cabozantinib	1 (1,8)
- Andere MKI	4 (7,3)
Chemotherapie	46 (83,6)
Immuntherapie	9 (16,4)
- PD-L1/PD1 Antikörper	9 (16,4)
- CTLA-4-Antikörper	2 (3,6)
Andere systemische Therapie	19 (34,5)
- mTOR Inhibitor	1 (1,8)
- EGFR Inhibitor	10 (18,2)
- VEGF/VEGFR Inhibitor	9 (16,4)
- Hormontherapie	4 (7,3)
- Andere	2 (3,6)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien, n (%)	
0	5 (9,1)
1	13 (23,6)
2	21 (38,2)
3 oder mehr	16 (29,1)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	2,3 (1,80)
Median (min–max)	2,0 (0-9)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	19 (34,5)
Nein	36 (65,5)
Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	30 (54,5)
Nein	25 (45,5)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	55 (100,0)
- KIF5B	6 (10,9)
- CCDC6	9 (16,4)
- NCOA4	20 (36,4)
- RET Gene rearrangement	3 (5,5)
- SATB1	1 (1,8)
- Andere	16 (29,1)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	46 (83,6)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	7 (12,7)
FISH	1 (1,8)
Andere	1 (1,8)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^a, n (%)	
Ja	50 (90,9)
Nein	5 (9,1)
Tumorlast in mm^c	
Anzahl der Patienten	50
Mittelwert (STD)	91,2 (57,51)
Median (min–max)	79,8 (10,0-229,0)
EORTC QLQ-C30	
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Fatigue	(n=40) 41,7 (27,42)
Schmerzen	(n=40) 37,5 (34,95)

Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Übelkeit und Erbrechen	(n=40) 14,2 (19,45)
Dyspnoe	(n=40) 17,5 (23,86)
Schlaflosigkeit	(n=40) 30,8 (31,48)
Appetitverlust	(n=40) 38,3 (35,04)
Verstopfung	(n=40) 25,8 (29,71)
Diarrhö	(n=40) 21,7 (27,79)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, Mittelwert (STD)^d	
Globaler Gesundheitsstatus	(n=40) 59,0 (25,35)
Physische Funktion	(n=40) 74,3 (22,77)
Emotionale Funktion	(n=40) 69,4 (27,82)
Rollenfunktion	(n=40) 64,2 (33,66)
Kognitive Funktion	(n=40) 80,4 (20,63)
Soziale Funktion	(n=40) 65,8 (31,79)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinaseinhibitor; mm: Millimeter; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; SATB1: Special AT-rich sequence-binding protein-1; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.</p> <p>Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet.</p> <p>a: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß IRC (Independent Review Committee).</p> <p>b: Patienten konnten innerhalb einer Therapielinie mehrere Therapeutika erhalten und aus diesem Grund mehrfach gezählt werden.</p> <p>c: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.</p> <p>d: Werte beziehen sich auf die behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragenbogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_spbc_ge_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_spbc_ge_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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

Status	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Jegliche Dosisreduktion (n, %)	19 (34,5)
Unerwünschtes Ereignis	19 (34,5)
Andere Gründe	1 (1,8)
Jegliche zurückgehaltene Dosis (n, %)	38 (69,1)
Unerwünschtes Ereignis	33 (60,0)
Andere Gründe	15 (27,3)
Jegliche Dosiserhöhung (n, %)	9 (16,4)
Erhöhung der intra-patientischen Dosis	1 (1,8)
Erneute Dosiserhöhung	5 (9,1)
Andere Gründe	5 (9,1)
Dosis, auf die die ursprüngliche Dosis reduziert wurde (n, %)	
120 mg/Dosis	8 (14,5)
80 mg/Dosis	5 (9,1)
40 mg/Dosis	6 (10,9)
mg: Milligramm; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. Der Prozentsatz wird auf der Grundlage der Anzahl der Patienten in der Spaltenüberschrift (Nenner) berechnet. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_spex_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_spex_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	10 (18,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (18,2%)
≥ 50 kg	43 (78,2%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	45 (81,8%)
Gesamt	53 (96,4%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	55 (100,0%)

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_doswgt_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_doswgt_ta_saf.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:50

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

Körpergewicht / Startdosis	160 mg BID	120 mg BID	Andere Dosierung	Gesamt
< 50 kg	9 (17,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (17,3%)
≥ 50 kg	41 (78,8%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	43 (82,7%)
Gesamt	50 (96,2%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	52 (100,0%)

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_doswgt_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_doswgt_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:50

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

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 55)
Patienten mit Begleitmedikation (n, %)	55 (100,0)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	28 (50,9)
VICODIN	8 (14,5)
MORPHINE	7 (12,7)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	7 (12,7)
HYDROMORPHONE	6 (10,9)
OXYCODONE	6 (10,9)
MORPHINE SULFATE	5 (9,1)
OXYCOCET	3 (5,5)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	2 (3,6)
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	1 (1,8)
TARGIN	1 (1,8)
GLUCOCORTICOIDS	22 (40,0)
PREDNISON	8 (14,5)
DEXAMETHASONE	7 (12,7)
METHYLPREDNISOLONE	4 (7,3)
PREDNISOLONE	4 (7,3)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	2 (3,6)
FLUTICASONE PROPIONATE	1 (1,8)
HYDROCORTISONE	1 (1,8)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	1 (1,8)
ANILIDES	21 (38,2)
PARACETAMOL	21 (38,2)
THOMAPYRIN N	1 (1,8)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	21 (38,2)
ONDANSETRON	19 (34,5)
GRANISETRON	1 (1,8)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	19 (34,5)
MACROGOL 3350	7 (12,7)
MAGNESIUM OXIDE	6 (10,9)
MACROGOL	3 (5,5)
LACTULOSE	2 (3,6)
MOVICOL	2 (3,6)
MAGNESIUM CITRATE	1 (1,8)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	18 (32,7)
AMLODIPINE	10 (18,2)
AMLODIPINE BESILATE	5 (9,1)
NIFEDIPINE	5 (9,1)
BENIDIPINE	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
LERCANIDIPINE	1 (1,8)
NITRENDIPINE	1 (1,8)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	18 (32,7)
IBUPROFEN	11 (20,0)
LOXOPROFEN SODIUM	4 (7,3)
NAPROXEN	2 (3,6)
ESFLURBIPROFEN	1 (1,8)
EVE A	1 (1,8)
CONTACT LAXATIVES	16 (29,1)
SENNOSIDE A+B	8 (14,5)
SODIUM PICOSULFATE	4 (7,3)
BISACODYL	3 (5,5)
COLOXYL WITH SENNA	3 (5,5)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	1 (1,8)
OTHER VIRAL VACCINES	16 (29,1)
OTHER VIRAL VACCINES	16 (29,1)
ANTIPROPULSIVES	14 (25,5)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	9 (16,4)
LOPERAMIDE	5 (9,1)
LOMOTIL	3 (5,5)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	14 (25,5)
LORAZEPAM	6 (10,9)
ALPRAZOLAM	5 (9,1)
DIAZEPAM	2 (3,6)
MIDAZOLAM	2 (3,6)
OXAZEPAM	2 (3,6)
ETIZOLAM	1 (1,8)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
TEMAZEPAM	1 (1,8)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	13 (23,6)
FAMOTIDINE	10 (18,2)
NIZATIDINE	1 (1,8)
RANITIDINE	1 (1,8)
RANITIDINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
PROTON PUMP INHIBITORS	13 (23,6)
PANTOPRAZOLE	6 (10,9)
ESOMEPRAZOLE	2 (3,6)
OMEPRAZOLE	2 (3,6)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	2 (3,6)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	1 (1,8)
VONOPRAZAN FUMARATE	1 (1,8)
ZEGERID	1 (1,8)
OTHER ANTIEMETICS	12 (21,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
PROCHLORPERAZINE	6 (10,9)
PROCHLORPERAZINE MALEATE	5 (9,1)
DRONABINOL	2 (3,6)
PROMETHAZINE	1 (1,8)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	10 (18,2)
SPEKTRAMOX	8 (14,5)
PIP/TAZO	5 (9,1)
UNACID	2 (3,6)
HEPARIN GROUP	10 (18,2)
ENOXAPARIN	4 (7,3)
ENOXAPARIN SODIUM	3 (5,5)
HEPARIN	3 (5,5)
TINZAPARIN SODIUM	2 (3,6)
MAGNESIUM	10 (18,2)
MAGNESIUM	6 (10,9)
MAGNESIUM OXIDE	3 (5,5)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE	1 (1,8)
MAGNESIUM CHLORIDE	1 (1,8)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	10 (18,2)
GABAPENTIN	5 (9,1)
PREGABALIN	5 (9,1)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	9 (16,4)
APIXABAN	5 (9,1)
RIVAROXABAN	3 (5,5)
EDOXABAN TOSILATE	1 (1,8)
FLUOROQUINOLONES	9 (16,4)
CIPROFLOXACIN	3 (5,5)
LEVOFLOXACIN	3 (5,5)
OFLOXACIN	2 (3,6)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
SITAFLOXACIN	1 (1,8)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	9 (16,4)
ATORVASTATIN	4 (7,3)
SIMVASTATIN	3 (5,5)
ATORVASTATIN CALCIUM	1 (1,8)
ROSUVASTATIN	1 (1,8)
VITAMIN D AND ANALOGUES	9 (16,4)
COLECALCIFEROL	4 (7,3)
VITAMIN D NOS	3 (5,5)
ALFACALCIDOL	2 (3,6)
ERGOCALCIFEROL	1 (1,8)
ACE INHIBITORS, PLAIN	8 (14,5)
LISINOPRIL	3 (5,5)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
RAMIPRIL	3 (5,5)
BENAZEPRIL	1 (1,8)
BENAZEPRIL HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN	8 (14,5)
LOSARTAN	3 (5,5)
LOSARTAN POTASSIUM	2 (3,6)
AZILSARTAN	1 (1,8)
CANDESARTAN	1 (1,8)
CANDESARTAN CILEXETIL	1 (1,8)
VALSARTAN	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	8 (14,5)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	4 (7,3)
ALCLOMETASONE DIPROPIONATE	2 (3,6)
DESONIDE	1 (1,8)
TRIAMCINOLONE	1 (1,8)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	8 (14,5)
SODIUM CHLORIDE	6 (10,9)
POTASSIUM CHLORIDE	3 (5,5)
MAGNESIUM SULFATE	1 (1,8)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	1 (1,8)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	8 (14,5)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	4 (7,3)
SODIUM GUALENATE HYDRATE	4 (7,3)
MAGIC MOUTHWASH	1 (1,8)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	8 (14,5)
MIRTAZAPINE	5 (9,1)
BUPROPION	1 (1,8)
TRAZODONE	1 (1,8)
VENLAFAXINE	1 (1,8)
VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	8 (14,5)
ACETYLSALICYLIC ACID	8 (14,5)
POTASSIUM	8 (14,5)
POTASSIUM CHLORIDE	5 (9,1)
POTASSIUM	3 (5,5)
POTASSIUM ASPARTATE	1 (1,8)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	8 (14,5)
DOCUSATE SODIUM	6 (10,9)
DOCUSATE	1 (1,8)
PARAFFIN, LIQUID	1 (1,8)
SOFTENERS, EMOLLIENTS	1 (1,8)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	7 (12,7)
BISOPROLOL	2 (3,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
BISOPROLOL FUMARATE	2 (3,6)
METOPROLOL SUCCINATE	2 (3,6)
ATENOLOL	1 (1,8)
METOPROLOL	1 (1,8)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	7 (12,7)
INSULIN LISPRO	4 (7,3)
INSULIN	2 (3,6)
INSULIN ASPART	2 (3,6)
INSULIN GLULISINE	1 (1,8)
OTHER OPIOIDS	7 (12,7)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	4 (7,3)
TRAMADOL	3 (5,5)
VALORON N	1 (1,8)
PHENYLPYPERIDINE DERIVATIVES	7 (12,7)
FENTANYL	5 (9,1)
FENTANYL CITRATE	3 (5,5)
PETHIDINE	2 (3,6)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	7 (12,7)
ESCITALOPRAM OXALATE	4 (7,3)
FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
SERTRALINE	1 (1,8)
SERTRALINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	6 (10,9)
PROBIOTICS NOS	3 (5,5)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	1 (1,8)
BACTERIA NOS	1 (1,8)
BIFIDOBACTERIUM NOS	1 (1,8)
BIO-THREE	1 (1,8)
LACTOBACILLUS NOS	1 (1,8)
VSL#3	1 (1,8)
BIGUANIDES	6 (10,9)
METFORMIN	5 (9,1)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
CALCIUM	6 (10,9)
CALCIUM	3 (5,5)
CALCIUM LACTATE	2 (3,6)
CALCIUM LACTATE GLUCONATE	1 (1,8)
CALCIUM, COMBINATIONS WITH VITAMIN D AND/OR OTHER DRUGS	6 (10,9)
LEKOVIT CA	3 (5,5)
CALCIUM CARBONATE W/COLECALCIFEROL/MINERALS N	1 (1,8)
CALCIUM CITRATE W/VITAMIN D NOS	1 (1,8)
CALCIUM W/VITAMIN D NOS	1 (1,8)
SUPER CAL600-MG300	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
ENZYME PREPARATIONS	6 (10,9)
PANCREATIN	5 (9,1)
PANCRELIPASE	2 (3,6)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (10,9)
MULTIVITAMINS, PLAIN	6 (10,9)
OTHER DRUGS AFFECTING BONE STRUCTURE AND MINERALIZATION	6 (10,9)
DENOSUMAB	6 (10,9)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	6 (10,9)
LACTEC	2 (3,6)
RINGER-LACTATE	2 (3,6)
DEXTROSE IN LACTATED RINGER'S	1 (1,8)
ELECTROLYTES NOS	1 (1,8)
SULFONAMIDES, PLAIN	6 (10,9)
FUROSEMIDE	5 (9,1)
TORASEMIDE	1 (1,8)
THYROID HORMONES	6 (10,9)
LEVOTHYROXINE SODIUM	4 (7,3)
LEVOTHYROXINE	2 (3,6)
AMIDES	5 (9,1)
LIDOCAINE	5 (9,1)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STERIODS FOR TOPICAL USE	5 (9,1)
LOXOPROFEN SODIUM	3 (5,5)
DICLOFENAC	1 (1,8)
KETOPROFEN	1 (1,8)
BILE ACID PREPARATIONS	5 (9,1)
URSODEOXYCHOLIC ACID	5 (9,1)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	5 (9,1)
KETOCONAZOLE	3 (5,5)
CLOTRIMAZOLE	1 (1,8)
ECONAZOLE NITRATE	1 (1,8)
INFLUENZA VACCINES	5 (9,1)
INFLUENZA VACCINE	5 (9,1)
PYRAZOLONES	5 (9,1)
METAMIZOLE SODIUM	4 (7,3)
METAMIZOLE	1 (1,8)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	5 (9,1)
CEFDINIR	2 (3,6)
CEFPODOXIME	2 (3,6)
CEFTRIAZONE	1 (1,8)
CEFTRIAZONE SODIUM	1 (1,8)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	5 (9,1)
CURCUMA LONGA RHIZOME	2 (3,6)
ALLIUM SATIVUM	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
HERBAL POLLEN NOS	1 (1,8)
HERBAL PREPARATION	1 (1,8)
PLANTAGO OVATA	1 (1,8)
ULMUS RUBRA	1 (1,8)
VACCINIUM MACROCARPON	1 (1,8)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	4 (7,3)
DICLOFENAC	2 (3,6)
INDOMETACIN	1 (1,8)
KETOROLAC	1 (1,8)
ALPHA AND BETA BLOCKING AGENTS	4 (7,3)
CARVEDILOL	4 (7,3)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	4 (7,3)
ZOLPIDEM TARTRATE	2 (3,6)
ESZOPICLONE	1 (1,8)
ZOPICLONE	1 (1,8)
CALCIUM COMPOUNDS	4 (7,3)
CALCIUM CARBONATE	4 (7,3)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	4 (7,3)
BACTRIM	4 (7,3)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	4 (7,3)
BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE	2 (3,6)
BETAMETHASONE DIPROPIONATE	1 (1,8)
DIFLUCORTOLONE VALERATE	1 (1,8)
MOMETASONE FUROATE	1 (1,8)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	4 (7,3)
TADALAFIL	3 (5,5)
SILDENAFIL	1 (1,8)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	4 (7,3)
VANCOMYCIN	4 (7,3)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	4 (7,3)
FERROUS SULFATE	3 (5,5)
FERROUS SODIUM CITRATE	1 (1,8)
MUCOLYTICS	4 (7,3)
ACETYLCYSTEINE	1 (1,8)
AMBROXOL HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
CARBOCYSTEINE	1 (1,8)
L-CARBOCYSTEINE	1 (1,8)
NITROFURAN DERIVATIVES	4 (7,3)
NITROFURANTOIN	4 (7,3)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	4 (7,3)
REBAMIPIDE	2 (3,6)
SUCRALFATE	2 (3,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	4 (7,3)
HEPARINOID	3 (5,5)
AMMONIUM LACTATE	1 (1,8)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	4 (7,3)
ARTIFICIAL TEARS	1 (1,8)
HYALURONATE SODIUM	1 (1,8)
MACROGOL 400	1 (1,8)
XANTOXYL	1 (1,8)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	4 (7,3)
AMOXICILLIN	4 (7,3)
PREPARATIONS INHIBITING URIC ACID PRODUCTION	4 (7,3)
ALLOPURINOL	4 (7,3)
PROPULSIVES	4 (7,3)
METOCLOPRAMIDE	2 (3,6)
DOMPERIDONE	1 (1,8)
METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	4 (7,3)
SALBUTAMOL SULFATE	2 (3,6)
SALBUTAMOL	1 (1,8)
TERBUTALINE SULFATE	1 (1,8)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	3 (5,5)
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 (3,6)
SERETIDE	1 (1,8)
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND DIURETICS	3 (5,5)
HYZAAR	2 (3,6)
BENICAR HCT	1 (1,8)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	3 (5,5)
ALUMINIUM HYDROXIDE W/DIPHENHYDRAMINE/MAGNESI	1 (1,8)
CLOTRIMAZOLE	1 (1,8)
NYSTATIN	1 (1,8)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	3 (5,5)
ASCORBIC ACID	3 (5,5)
BELLADONNA ALKALOIDS, TERTIARY AMINES	3 (5,5)
HYOSCYAMINE SULFATE	2 (3,6)
HYOSCYAMINE	1 (1,8)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	3 (5,5)
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	2 (3,6)
SOLACET F	1 (1,8)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	3 (5,5)
OLANZAPINE	2 (3,6)
QUETIAPINE	1 (1,8)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	3 (5,5)
FOLIC ACID	3 (5,5)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	3 (5,5)
INSULIN GLARGINE	2 (3,6)
INSULIN DEGLUDEC	1 (1,8)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	3 (5,5)
FERRIC CARBOXYMALTOSE	2 (3,6)
FERRIC SODIUM GLUCONATE COMPLEX	1 (1,8)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	3 (5,5)
MELATONIN	3 (5,5)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	3 (5,5)
CENTRUM SILVER	2 (3,6)
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	1 (1,8)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	3 (5,5)
ACICLOVIR	2 (3,6)
VALACICLOVIR	2 (3,6)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	2 (3,6)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRA	1 (1,8)
OPIOID ANESTHETICS	3 (5,5)
FENTANYL	2 (3,6)
FENTANYL CITRATE	1 (1,8)
REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	3 (5,5)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE	2 (3,6)
TUSSIONEX PENNKINETIC	1 (1,8)
OTHER ANTIBACTERIALS	3 (5,5)
DAPTOMYCIN	2 (3,6)
FOSFOMYCIN	1 (1,8)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3 (5,5)
BILASTINE	2 (3,6)
DESLORATADINE	2 (3,6)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	2 (3,6)
PIPERAZINE DERIVATIVES	3 (5,5)
CETIRIZINE	1 (1,8)
CYCLIZINE	1 (1,8)
LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE	1 (1,8)
PROTEASE INHIBITORS	3 (5,5)
PROTEASE INHIBITORS	3 (5,5)
RITONAVIR	1 (1,8)
SODIUM	3 (5,5)
SODIUM CHLORIDE	3 (5,5)
THIAZIDES, PLAIN	3 (5,5)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	3 (5,5)
ALDOSTERONE ANTAGONISTS	2 (3,6)
SPIRONOLACTONE	2 (3,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
AMINOALKYL ETHERS	2 (3,6)
DIPHENHYDRAMINE	1 (1,8)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
ANTICHOLINERGICS	2 (3,6)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (1,8)
TROPICAMIDE	1 (1,8)
ANTIDOTES	2 (3,6)
GLYCYRON	1 (1,8)
NALOXONE	1 (1,8)
SUGAMMADEX SODIUM	1 (1,8)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	2 (3,6)
CLINDAMYCIN	1 (1,8)
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	1 (1,8)
BELLADONNA ALKALOIDS, SEMISYNTHETIC, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	2 (3,6)
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2 (3,6)
BISPHOSPHONATES	2 (3,6)
ALENDRONATE SODIUM	1 (1,8)
PAMIDRONATE DISODIUM	1 (1,8)
BUTYROPHENONE DERIVATIVES	2 (3,6)
HALOPERIDOL	2 (3,6)
CARBAMIDE PRODUCTS	2 (3,6)
OPTIDERM	1 (1,8)
UREA	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS	2 (3,6)
FLUTICASONE PROPIONATE	2 (3,6)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	2 (3,6)
FLUOROMETHOLONE	1 (1,8)
PREDNISOLONE ACETATE	1 (1,8)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES	2 (3,6)
METHADONE	2 (3,6)
DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERKALEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA	2 (3,6)
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	2 (3,6)
GONADOTROPIN RELEASING HORMONE ANALOGUES	2 (3,6)
LEUPRORELIN	2 (3,6)
HYDRAZINOPHTHALAZINE DERIVATIVES	2 (3,6)
HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE	2 (3,6)
IRON PREPARATIONS	2 (3,6)
FERUMOXYTOL	1 (1,8)
IRON	1 (1,8)
MACROLIDES	2 (3,6)
AZITHROMYCIN	2 (3,6)
NON-SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS	2 (3,6)
AMITRIPTYLINE	2 (3,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 55)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (3,6)
CLOSTRIDIUM BUTYRICUM	1 (1,8)
RESVERATROL	1 (1,8)
OTHER ANTIALLERGICS	2 (3,6)
BEPOTASTINE BESILATE	1 (1,8)
OLOPATADINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	2 (3,6)
BACITRACIN	1 (1,8)
GENTAMICIN SULFATE	1 (1,8)
MUPIROCIN	1 (1,8)
NEOTRACIN	1 (1,8)
OTHER ANTIPILEPTICS	2 (3,6)
LEVETIRACETAM	2 (3,6)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON- STERIODS	2 (3,6)
CURCUMIN	1 (1,8)
HYDROXYCHLOROQUINE	1 (1,8)
NABUMETONE	1 (1,8)
OTHER BLOOD PRODUCTS	2 (3,6)
RED BLOOD CELLS	1 (1,8)
RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED	1 (1,8)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	2 (3,6)
ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT	1 (1,8)
UBIDECARENONE	1 (1,8)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	2 (3,6)
BACLOFEN	1 (1,8)
CYCLOBENZAPRINE	1 (1,8)
OTHER DERMATOLOGICALS	2 (3,6)
GUAIAZULENE	2 (3,6)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (3,6)
SIMETICONE	2 (3,6)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	2 (3,6)
PROPOFOL	2 (3,6)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	2 (3,6)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
SUVOREXANT	1 (1,8)
OTHER PARASYMPATHOMIMETICS	2 (3,6)
PILOCARPINE	2 (3,6)
PURINE DERIVATIVES	2 (3,6)
PENTOXIFYLLINE	2 (3,6)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	2 (3,6)
CEFUROXIME	1 (1,8)
CEFUROXIME AXETIL	1 (1,8)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	2 (3,6)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
WHITE SOFT PARAFFIN	2 (3,6)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	2 (3,6)
GLUCOSE	1 (1,8)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (1,8)
TETRACYCLINES	2 (3,6)
DEMECLOCYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
DOXYCYCLINE	1 (1,8)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	2 (3,6)
CYANOCOBALAMIN	1 (1,8)
MECOBALAMIN	1 (1,8)
ACTH	1 (1,8)
TETRACOSACTIDE	1 (1,8)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS	1 (1,8)
UMECLIDINIUM BROMIDE W/VILANTEROL TRIFENATATE	1 (1,8)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1,8)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1,8)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	1 (1,8)
TAMSULOSIN	1 (1,8)
AMINO ACIDS	1 (1,8)
TRANEXAMIC ACID	1 (1,8)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	1 (1,8)
AMINO ACIDS NOS	1 (1,8)
AMINOSALICYLIC ACID AND SIMILAR AGENTS	1 (1,8)
MESALAZINE	1 (1,8)
ANTACIDS WITH ANTIFLATULENTS	1 (1,8)
SIMECO	1 (1,8)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	1 (1,8)
AZELASTINE	1 (1,8)
ANTIARRHYTHMICS, CLASS III	1 (1,8)
AMIODARONE	1 (1,8)
ANTIBIOTICS	1 (1,8)
NYSTADERMAL	1 (1,8)
ANTIHISTAMINES FOR TOPICAL USE	1 (1,8)
DIPHENHYDRAMINE	1 (1,8)
ANTINEOVASCULARISATION AGENTS	1 (1,8)
AFLIBERCEPT	1 (1,8)
APPETITE STIMULANTS	1 (1,8)
CYPROHEPTADINE	1 (1,8)
AVERMECTINES	1 (1,8)
IVERMECTIN	1 (1,8)
BENZOMORPHAN DERIVATIVES	1 (1,8)
PENTAZOCINE	1 (1,8)
BETA BLOCKING AGENTS, NON-SELECTIVE	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
SOTALOL	1 (1,8)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE, AND OTHER DIURETICS	1 (1,8)
TENORETIC	1 (1,8)
BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (1,8)
CLAVULANIC ACID	1 (1,8)
BILE ACID SEQUESTRANTS	1 (1,8)
COLESTYRAMINE	1 (1,8)
BIOFLAVONOIDS	1 (1,8)
QUERCETIN	1 (1,8)
BISMUTH PREPARATIONS	1 (1,8)
BISMUTH SUBSALICYLATE	1 (1,8)
CALCITONIN PREPARATIONS	1 (1,8)
CALCITONIN	1 (1,8)
CARBAPENEMS	1 (1,8)
MEROPENEM	1 (1,8)
CARBOHYDRATES	1 (1,8)
GLUCOSE	1 (1,8)
CARIES PROPHYLACTIC AGENTS	1 (1,8)
XYLITOL	1 (1,8)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	1 (1,8)
OBETROL	1 (1,8)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM AND MAGNESIUM COMPOUNDS	1 (1,8)
ALUDROX	1 (1,8)
COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS	1 (1,8)
RISTFOR	1 (1,8)
COMBINATIONS OF VITAMINS	1 (1,8)
VITAMEDIN	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS ACTING LOCALLY	1 (1,8)
BUDESONIDE	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	1 (1,8)
DEXAMETHASONE	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, COMBINATIONS	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, COMBINATION	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	1 (1,8)
CLOBETASOL PROPIONATE	1 (1,8)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	1 (1,8)
HYDROCORTISONE	1 (1,8)
COXIBS	1 (1,8)
CELECOXIB	1 (1,8)
DIPEPTIDYL PEPTIDASE 4 (DPP-4) INHIBITORS	1 (1,8)
SITAGLIPTIN PHOSPHATE	1 (1,8)
DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES	1 (1,8)
HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	1 (1,8)
MIRABEGRON	1 (1,8)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (1,8)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 (1,8)
ESTERS OF AMINOBENZOIC ACID	1 (1,8)
PROCAINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
FIBRATES	1 (1,8)
GEMFIBROZIL	1 (1,8)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (1,8)
CEFALEXIN	1 (1,8)
FOURTH-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (1,8)
CEFEPIME	1 (1,8)
GENERAL NUTRIENTS	1 (1,8)
NUTRIENTS NOS	1 (1,8)
HALOGENATED HYDROCARBONS	1 (1,8)
DESFLURANE	1 (1,8)
I.V. SOLUTIONS	1 (1,8)
PHYSIO 140	1 (1,8)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	1 (1,8)
METRONIDAZOLE	1 (1,8)
MICONAZOLE NITRATE	1 (1,8)
IMIDAZOLINE RECEPTOR AGONISTS	1 (1,8)
MOXONIDINE	1 (1,8)
INDIFFERENT PREPARATIONS	1 (1,8)
UREA HYDROGEN PEROXIDE	1 (1,8)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, INTERMEDIATE- OR LONG-ACTING COMBINED WITH FAST-ACTING	1 (1,8)
INSULIN ASPART W/INSULIN DEGLUDEC	1 (1,8)
INTERLEUKIN INHIBITORS	1 (1,8)
DUPIUMAB	1 (1,8)
INTRAVAGINAL CONTRACEPTIVES	1 (1,8)
NUVARING	1 (1,8)
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 (1,8)
INTEGRA PLUS	1 (1,8)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (1,8)
MONTELUKAST SODIUM	1 (1,8)
LINCOSAMIDES	1 (1,8)
CLINDAMYCIN	1 (1,8)
MEDICATED DRESSINGS	1 (1,8)
MEDICATED DRESSINGS	1 (1,8)
MENINGOCOCCAL VACCINES	1 (1,8)
MENINGOCOCCAL VACCINE	1 (1,8)
MONOBACTAMS	1 (1,8)
AZTREONAM	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1,8)
MULTIVITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1,8)
OPHTHALMOLOGICALS	1 (1,8)
OPHTHALMOLOGICALS	1 (1,8)
ORGANIC NITRATES	1 (1,8)
GLYCERYL TRINITRATE	1 (1,8)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	1 (1,8)
GENTAMICIN	1 (1,8)
OTHER ANTI-DEMENTIA DRUGS	1 (1,8)
MEMANTINE	1 (1,8)
OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS	1 (1,8)
EPOETIN ALFA	1 (1,8)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	1 (1,8)
TERBINAFINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1 (1,8)
HYPOCHLOROUS ACID	1 (1,8)
OTHER BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS	1 (1,8)
DAPAGLIFLOZIN PROPANEDIOL MONOHYDRATE	1 (1,8)
OTHER COLD PREPARATIONS	1 (1,8)
MENTHOL	1 (1,8)
OTHER COMBINATIONS OF NUTRIENTS	1 (1,8)
FISH OIL	1 (1,8)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (1,8)
LUBIPROSTONE	1 (1,8)
OTHER LIPID MODIFYING AGENTS	1 (1,8)
PHYTOSTEROLS NOS	1 (1,8)
OTHER MINERAL PRODUCTS	1 (1,8)
K-PHOS NEUTRAL	1 (1,8)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	1 (1,8)
NICOTINAMIDE	1 (1,8)
PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
TOCOPHEROL	1 (1,8)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (1,8)
ROCURONIUM BROMIDE	1 (1,8)
OTHER THROAT PREPARATIONS	1 (1,8)
AZ	1 (1,8)
OXICAMS	1 (1,8)
MELOXICAM	1 (1,8)
PERIPHERAL OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (1,8)
NALDEMEDINE TOSILATE	1 (1,8)
PHENYLALKYLAMINE DERIVATIVES	1 (1,8)
VERAPAMIL HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
PNEUMOCOCCAL VACCINES	1 (1,8)

Therapeutic Class Preferred Term	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 55)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	1 (1,8)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLISM	1 (1,8)
COLCHICINE	1 (1,8)
PROGESTOGENS	1 (1,8)
DESOGESTREL	1 (1,8)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	1 (1,8)
TRETINOIN	1 (1,8)
SALT SOLUTIONS	1 (1,8)
SODIUM CHLORIDE	1 (1,8)
SULFONYLUREAS	1 (1,8)
GLIMEPIRIDE	1 (1,8)
SYMPATHOMIMETICS EXCL. ANTIGLAUCOMA PREPARATIONS	1 (1,8)
PHENYLEPHRINE	1 (1,8)
SYMPATHOMIMETICS USED AS DECONGESTANTS	1 (1,8)
ADVANCED EYE RELIEF REDNESS INSTANT RELIEF	1 (1,8)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, ESTERS WITH TERTIARY AMINO GROUP	1 (1,8)
TRIMEBUTINE MALEATE	1 (1,8)
TETRACYCLINE AND DERIVATIVES	1 (1,8)
TETRACYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (1,8)
THIAZIDES AND POTASSIUM IN COMBINATION	1 (1,8)
SALURES-K	1 (1,8)
VARICELLA ZOSTER VACCINES	1 (1,8)
VARICELLA ZOSTER VACCINE	1 (1,8)
VARIOUS ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	1 (1,8)
PROBIOTICS NOS	1 (1,8)
VITAMIN B1 IN COMBINATION WITH VITAMIN B6 AND/OR VITAMIN B12	1 (1,8)
VITAMEDIN INTRAVENOUS	1 (1,8)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1,8)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1,8)
WATERSOLUBLE, NEPHROTROPIC, HIGH OSMOLAR X-RAY CONTRAST MEDIA	1 (1,8)
IOXITALAMATE MEGLUMINE	1 (1,8)
ZINC PRODUCTS	1 (1,8)
DESITIN	1 (1,8)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization). 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_spcm2_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_spcm2_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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

Kategorie Unterkategorie	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Jede nachfolgende Antitumor-Therapie (n, %)	11 (20,0)
Art der nachfolgenden Antitumor-Therapie [1] (n, %)	
Chemotherapie	9 (16,4)
Zielgerichtete Therapie	6 (10,9)
Bestrahlung	0 (0,0)
Andere	1 (1,8)
<p>N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_spanticancer_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_spanticancer_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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

	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	55
Mittelwert (STD)	14,18 (14,35)
Median (min–max)	7,36 (0,36-59,66)
max: Maximum; min: Minimum; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sptte_ge_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sptte_ge_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

Anhang 4-M1.2: 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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 52)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	30 (57,7)
Lebend	22 (42,3)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	18,04 [10,74; 39,16]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	63,0 [47,7; 74,9]
≥ 24 Monate	44,0 [29,2; 57,8]
≥ 36 Monate	34,4 [20,2; 49,2]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	33,22
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

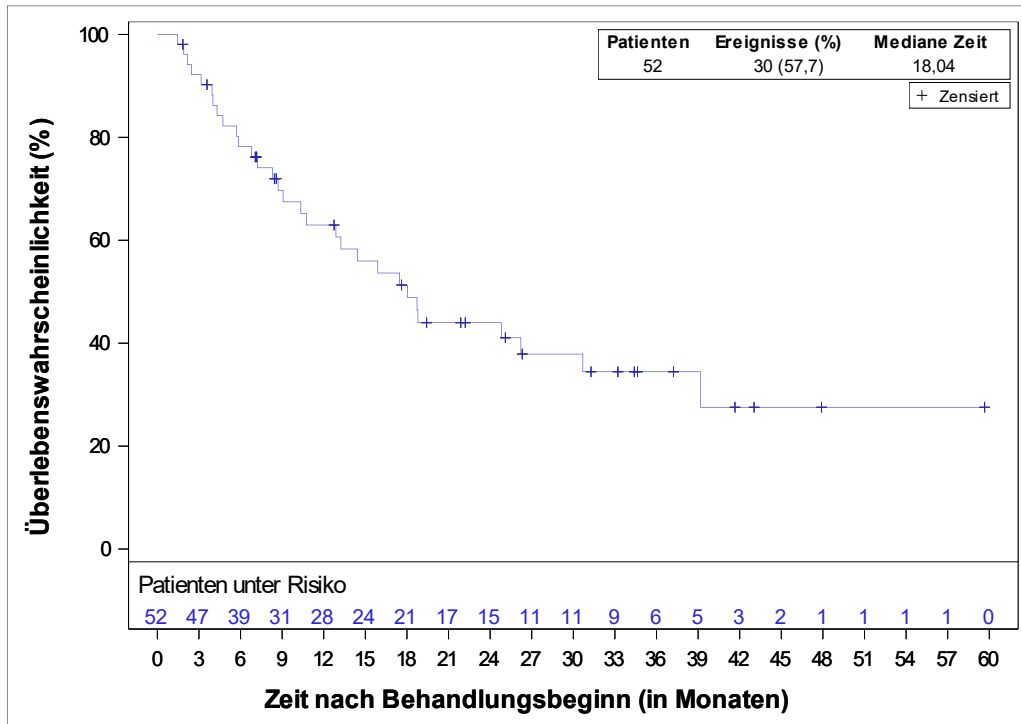
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:16

Anhang 4-M1.3: 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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 52)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	17 (32,7)
Tod (ohne vorherigen Progress)	13 (25,0)
Zensiert	22 (42,3)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	13 (25,0)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	3 (5,8)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	3 (5,8)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	3 (5,8)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	13,24 [5,55; 26,22]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	51,1 [35,5; 64,7]
≥ 24 Monate	36,6 [21,9; 51,4]
≥ 30 Monate	32,0 [17,3; 47,7]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	24,80
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

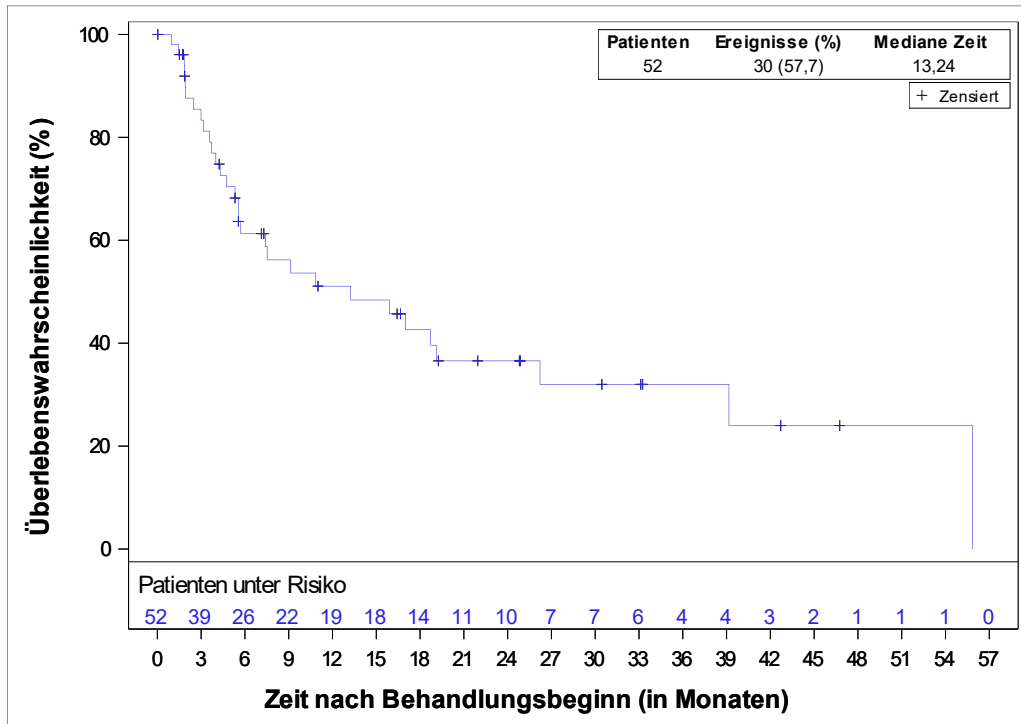
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_effkm_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_pfskm_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:16

Anhang 4-M1.4: 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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 52)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	3 (5,8)
Partielles Ansprechen (PR)	20 (38,5)
Stabile Erkrankung (SD)	18 (34,6)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	12 (23,1)
Progressive Erkrankung (PD)	4 (7,7)
Nicht auswertbar	7 (13,5)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	35 (67,3) [52,9; 79,7]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 52)
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	23 (44,2) [30,5; 58,7]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 52)
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	23
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	6 (26,1)
Tod (ohne vorherigen Progress)	4 (17,4)
Zensiert	13 (56,5)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	9 (39,1)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (4,3)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	1 (4,3)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	2 (8,7)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	37,19 [13,31; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	84,7 [59,5; 94,8]
≥ 12 Monate	79,0 [53,1; 91,6]
≥ 18 Monate	58,9 [31,8; 78,3]
≥ 24 Monate	58,9 [31,8; 78,3]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_ta.sas

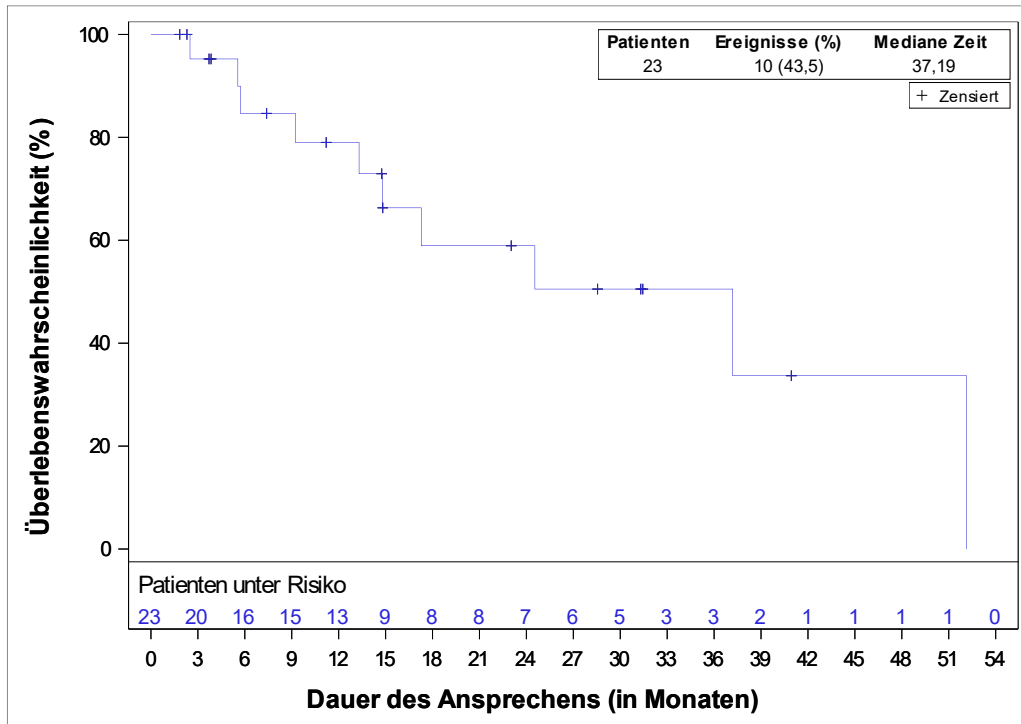
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 52)
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	23
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,64; 13,63)
Q1-Q3	1,81-3,65
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	15 (65,2)
≥ 2 und < 4 Monate	7 (30,4)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	1 (4,3)
<p>max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (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: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

Anhang 4-M1.5: 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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	283/332 (85,2)
Compliance-Rate^b pro geplante Visite	
Baseline	38/52 (73,1)
Zyklus 3, Tag 1	31/52 (59,6)
Zyklus 5, Tag 1	29/52 (55,8)
Zyklus 7, Tag 1	25/52 (48,1)
Zyklus 9, Tag 1	21/52 (40,4)
Zyklus 11, Tag 1	21/52 (40,4)
Zyklus 13, Tag 1	19/52 (36,5)
Zyklus 16, Tag 1	15/52 (28,8)
Zyklus 19, Tag 1	10/52 (19,2)
Zyklus 22, Tag 1	12/52 (23,1)
Zyklus 25, Tag 1	10/52 (19,2)
Zyklus 28, Tag 1	8/52 (15,4)
Zyklus 31, Tag 1	7/52 (13,5)
Zyklus 34, Tag 1	5/52 (9,6)
Zyklus 37, Tag 1	4/52 (7,7)
Zyklus 40, Tag 1	2/52 (3,8)
Zyklus 43, Tag 1	1/52 (1,9)
Zyklus 46, Tag 1	0/52 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	4/52 (7,7)
Post Year 2 Visite 2	3/52 (5,8)
Post Year 2 Visite 3	3/52 (5,8)
Post Year 2 Visite 4	1/52 (1,9)
Visite zum Ende der Behandlung	14/52 (26,9)
<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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten in der Teilpopulation (N'), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat, geteilt wird.</p> <p>b: Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set).</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_qlqcomp_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcomp2_ta_eff.rtf

Data Location: /lilly/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/TA
25MAY2023 / 03:27*

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Gesamtrate^a über alle Zeitpunkte	283/332 (85,2)
Rücklaufquote^b pro geplanter Visite	
Baseline	38/38 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	31/35 (88,6)
Zyklus 5, Tag 1	29/31 (93,5)
Zyklus 7, Tag 1	25/27 (92,6)
Zyklus 9, Tag 1	21/25 (84,0)
Zyklus 11, Tag 1	21/23 (91,3)
Zyklus 13, Tag 1	19/21 (90,5)
Zyklus 16, Tag 1	15/18 (83,3)
Zyklus 19, Tag 1	10/17 (58,8)
Zyklus 22, Tag 1	12/15 (80,0)
Zyklus 25, Tag 1	10/12 (83,3)
Zyklus 28, Tag 1	8/11 (72,7)
Zyklus 31, Tag 1	7/9 (77,8)
Zyklus 34, Tag 1	5/7 (71,4)
Zyklus 37, Tag 1	4/5 (80,0)
Zyklus 40, Tag 1	2/3 (66,7)
Zyklus 43, Tag 1	1/1 (100,0)
Zyklus 46, Tag 1	0/1 (0,0)
Post Year 2 Visite 1	4/5 (80,0)
Post Year 2 Visite 2	3/3 (100,0)
Post Year 2 Visite 3	3/3 (100,0)
Post Year 2 Visite 4	1/1 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	14/21 (66,7)
<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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten in der Teilpopulation (N'), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat, geteilt wird.</p> <p>b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten in der Teilpopulation (N'), bei denen die entsprechende Visite stattgefunden hat.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_qlqcomp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqrr2_ta_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/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib	
	Kohorte Tumoragnostik (N = 52)	Kohorte Tumoragnostik (N' = 38)
EORTC QLQ-C30 Fragebogen		
Ohne Berücksichtigung der Daten der Post Year 2 Visiten		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	5,67 (0,00; 38,60)	11,94 (0,95; 38,60)
Q1-Q3	0,03-17,97	5,45-25,10
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	27 (51,9)	13 (34,2)
≥ 6 und < 12 Monate	6 (11,5)	6 (15,8)
≥ 12 und < 18 Monate	6 (11,5)	6 (15,8)
≥ 18 und < 24 Monate	2 (3,8)	2 (5,3)
≥ 24 und < 30 Monate	4 (7,7)	4 (10,5)
≥ 30 und < 36 Monate	5 (9,6)	5 (13,2)
≥ 36 und < 42 Monate	2 (3,8)	2 (5,3)
Unter der Berücksichtigung der Daten inklusive der Post Year 2 Visiten		
Beobachtungsdauer in Monaten		
Median (min; max)	5,67 (0,00; 46,88)	11,94 (0,95; 46,88)
Q1-Q3	0,03-17,99	5,45-25,10
Beobachtungsdauer nach Kategorie, n (%)		
< 6 Monate	27 (51,9)	13 (34,2)
≥ 6 und < 12 Monate	6 (11,5)	6 (15,8)
≥ 12 und < 18 Monate	6 (11,5)	6 (15,8)
≥ 18 und < 24 Monate	1 (1,9)	1 (2,6)
≥ 24 und < 30 Monate	3 (5,8)	3 (7,9)
≥ 30 und < 36 Monate	5 (9,6)	5 (13,2)
≥ 36 und < 42 Monate	2 (3,8)	2 (5,3)
≥ 42 Monate	2 (3,8)	2 (5,3)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Beobachtungsdauer ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und der letzten EORTC-Beobachtung der jeweiligen Patienten. Für Patienten, die nur eine Baseline-Beobachtung haben, wird die Dauer auf einen Tag gesetzt. Für Patienten ohne Baseline-Beobachtung wird die Dauer auf 0 Tage gesetzt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Program Location: //lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_followup_qlq_ta.sas

Output Location: //lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_fu_qlq_ta_eff.rtf

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

//lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

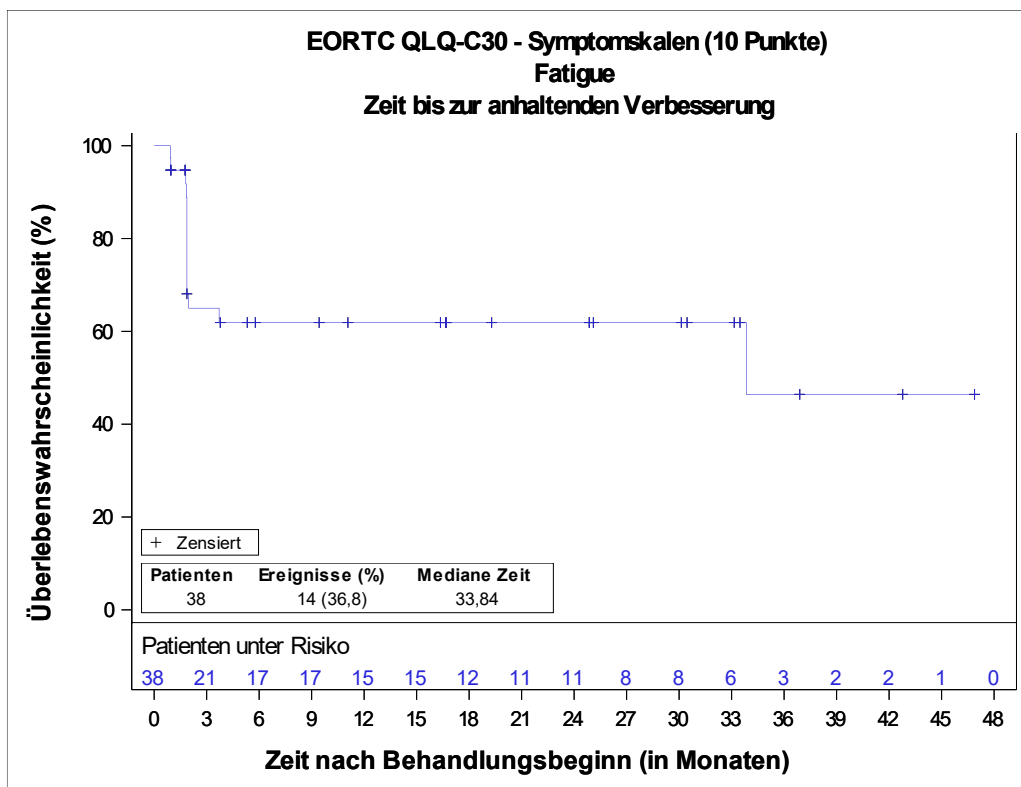
**Anhang 4-M1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (63,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	33,84 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (13,2)
Zensierte Patienten, n (%)	33 (86,8)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

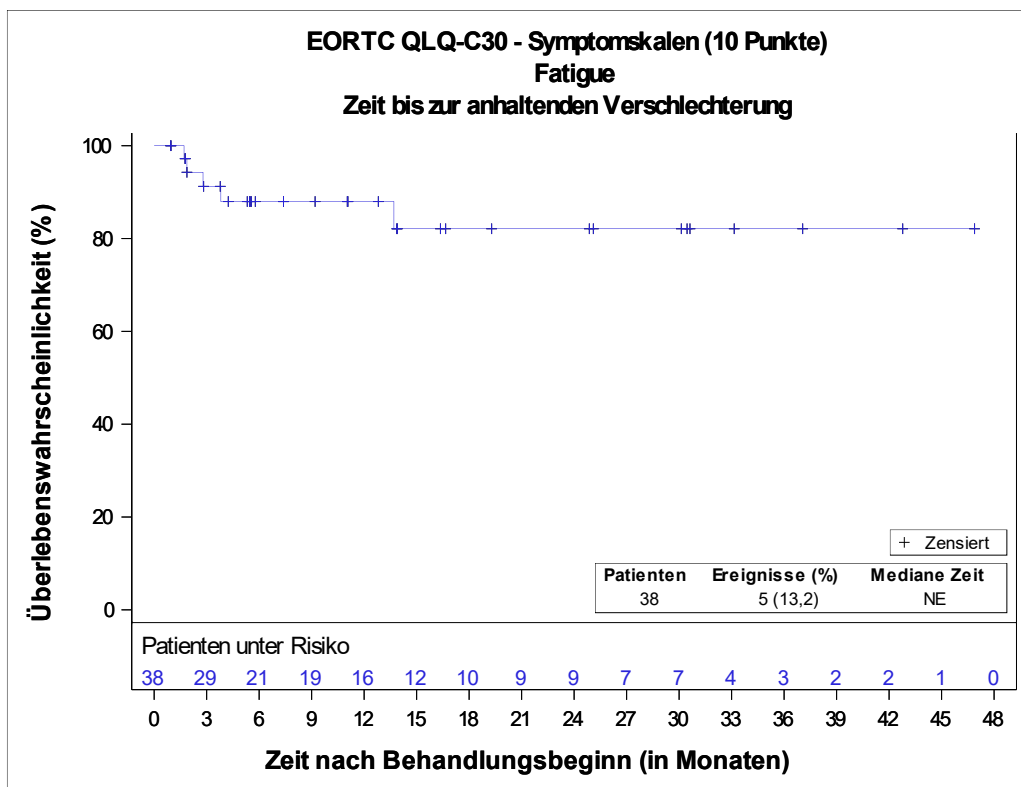
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbfa_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (63,2)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (36,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; 19,29]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (44,7)
Zensierte Patienten, n (%)	21 (55,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,07 [3,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

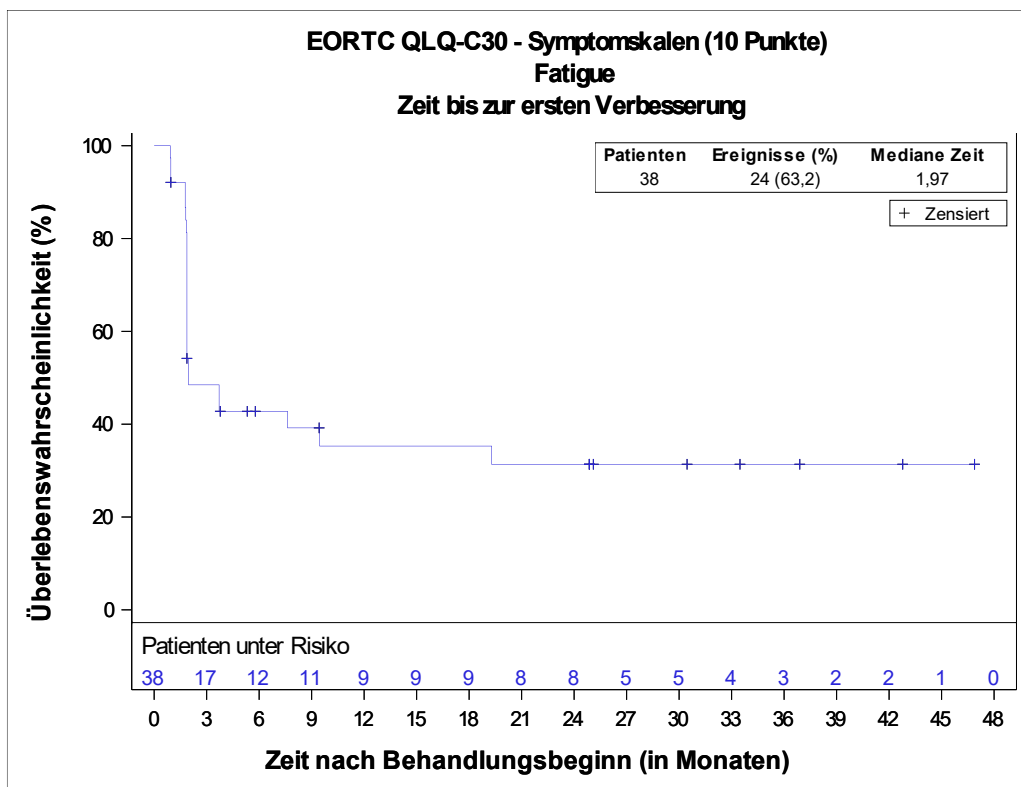
Program Location: /ililyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstffa_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

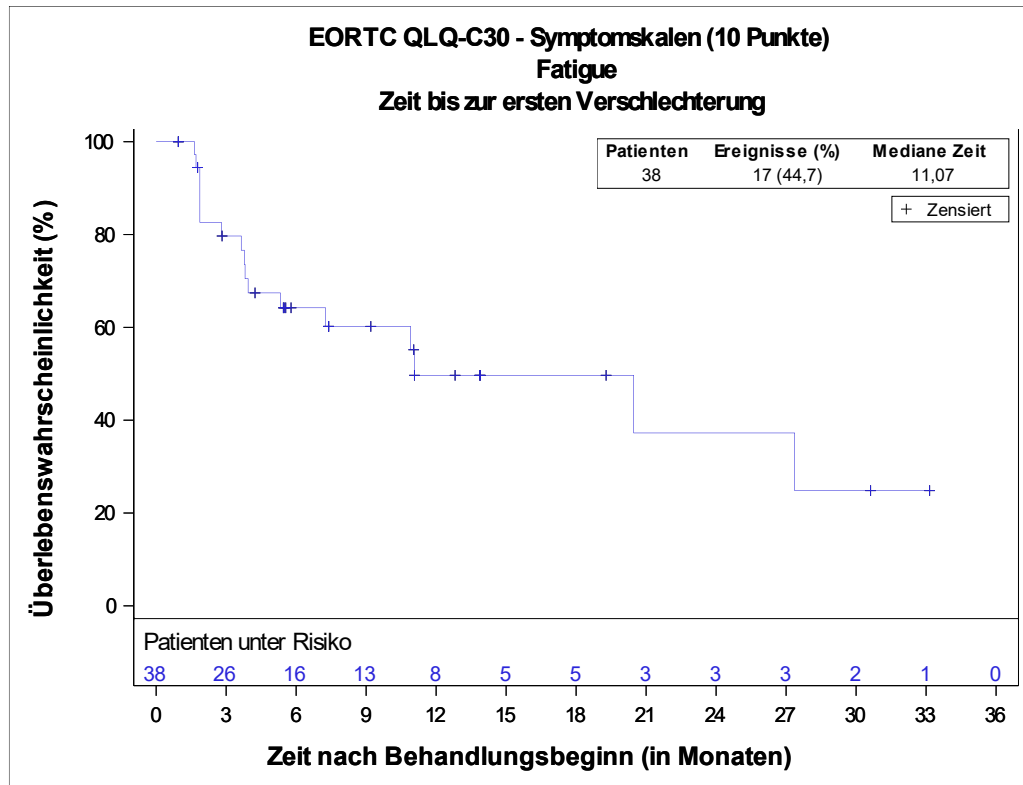
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfafa_10p_1a_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbfa_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	17 (54,8)	7 (22,6)	7 (22,6)
Zyklus 5 Tag 1	15 (51,7)	7 (24,1)	7 (24,1)
Zyklus 7 Tag 1	14 (56,0)	5 (20,0)	6 (24,0)
Zyklus 9 Tag 1	10 (47,6)	3 (14,3)	8 (38,1)
Zyklus 11 Tag 1	12 (57,1)	4 (19,0)	5 (23,8)
Zyklus 13 Tag 1	9 (47,4)	2 (10,5)	8 (42,1)
Zyklus 16 Tag 1	3 (20,0)	5 (33,3)	7 (46,7)
Zyklus 19 Tag 1	2 (20,0)	3 (30,0)	5 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	4 (33,3)	1 (8,3)	7 (58,3)
Zyklus 25 Tag 1	2 (20,0)	2 (20,0)	6 (60,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)
Visite zum Ende der Behandlung	9 (64,3)	3 (21,4)	2 (14,3)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

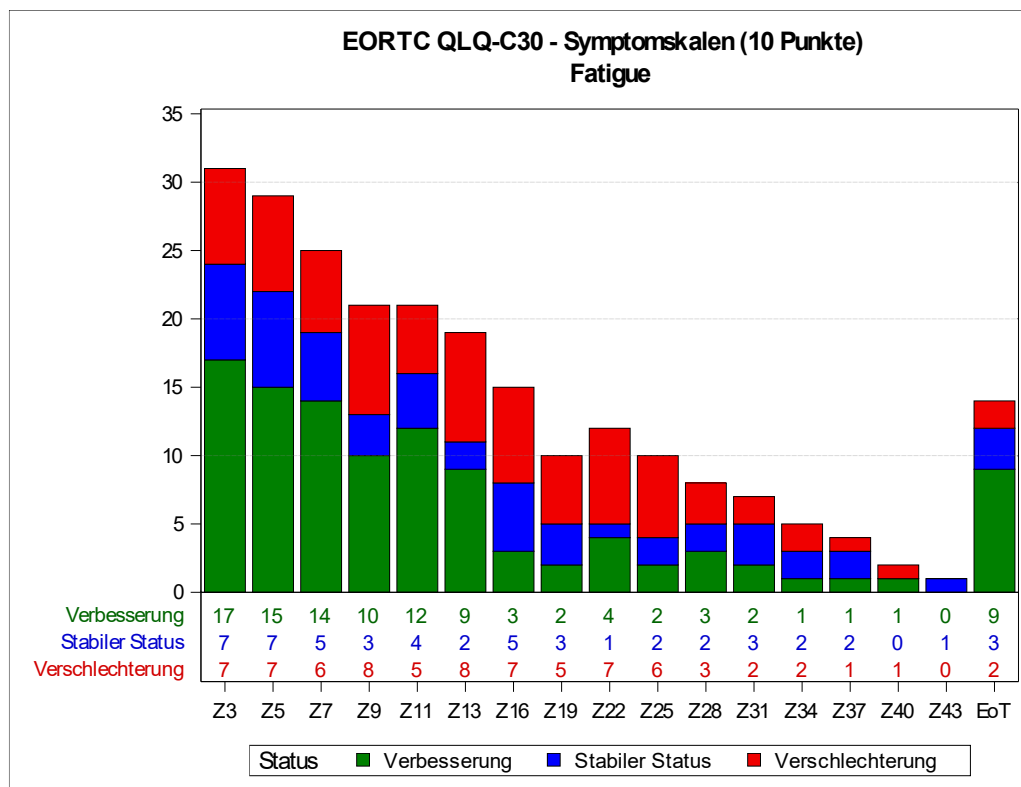
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_a_chi10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	42,7 (27,77)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	-7,02
[95%-KI] ^c	[-14,79, 0,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-11,54
[95%-KI] ^c	[-19,56, -3,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-12,81
[95%-KI] ^c	[-21,46, -4,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-9,99
[95%-KI] ^c	[-19,40, -0,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-12,47
[95%-KI] ^c	[-21,87, -3,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-2,97
[95%-KI] ^c	[-12,86, 6,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	3,36
[95%-KI] ^c	[-7,78, 14,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	3,98
[95%-KI] ^c	[-9,67, 17,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	2,24

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
[95%-KI] ^c	[-10,26, 14,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	0,81
[95%-KI] ^c	[-12,92, 14,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-3,16
[95%-KI] ^c	[-18,45, 12,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-1,37
[95%-KI] ^c	[-17,70, 14,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,40
[95%-KI] ^c	[-17,88, 20,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,87
[95%-KI] ^c	[-18,68, 24,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-11,97
[95%-KI] ^c	[-42,52, 18,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-23,11
[95%-KI] ^c	[-66,40, 20,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-3,17
[95%-KI] ^c	[-14,83, 8,49]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

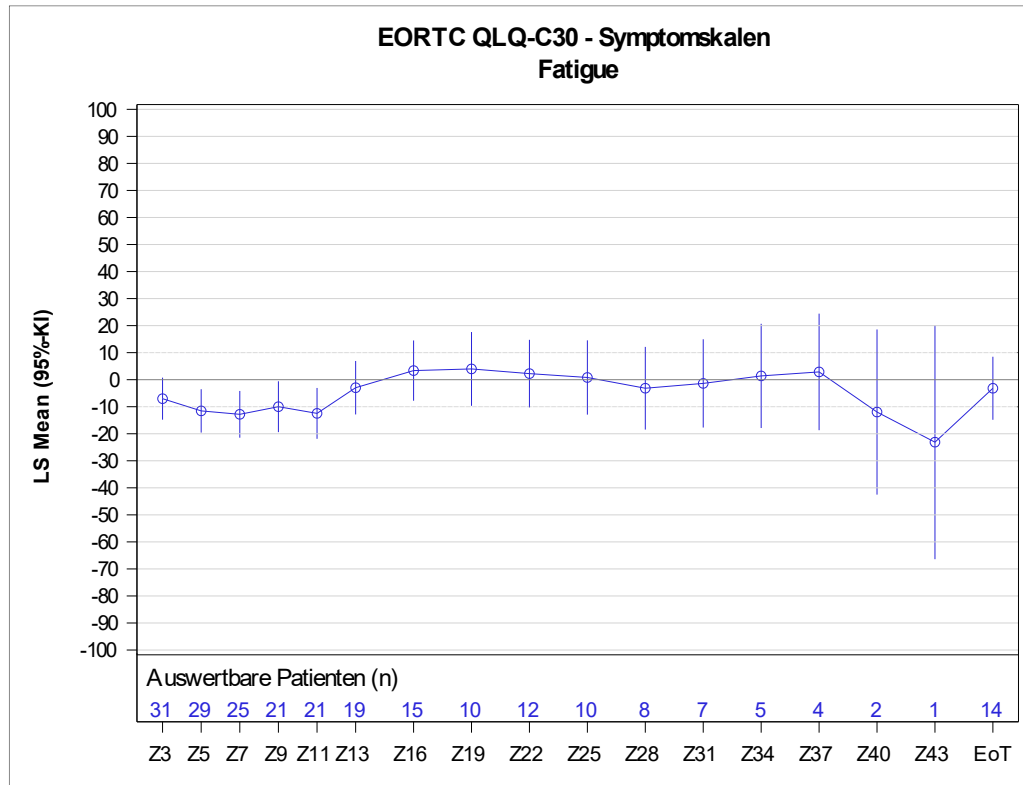
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	42,7 (27,77)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	29,4 (20,99)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	-10,8 (21,18)
Median (min; max)	-11,1 (-66,7; 22,2)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (54,8)
Stabiler Status	7 (22,6)
Verschlechterung	7 (22,6)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	24,5 (18,40)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	-14,6 (30,30)
Median (min; max)	-11,1 (-77,8; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	15 (51,7)
Stabiler Status	7 (24,1)
Verschlechterung	7 (24,1)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	23,6 (20,37)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	11,1-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-16,4 (32,41)
Median (min; max)	-11,1 (-77,8; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	14 (56,0)
Stabiler Status	5 (20,0)
Verschlechterung	6 (24,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	24,9 (21,63)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-10,6 (32,10)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 55,6)
Q1-Q3	-33,3-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	3 (14,3)
Verschlechterung	8 (38,1)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	21,7 (13,82)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-11,6 (26,41)
Median (min; max)	-11,1 (-66,7; 44,4)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (57,1)
Stabiler Status	4 (19,0)
Verschlechterung	5 (23,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	31,6 (21,04)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 77,8)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-2,9 (29,13)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 44,4)
Q1-Q3	-22,2-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (47,4)
Stabiler Status	2 (10,5)
Verschlechterung	8 (42,1)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	36,3 (24,66)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	22,2-55,6
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	6,7 (29,34)
Median (min; max)	0,0 (-44,4; 55,6)
Q1-Q3	0,0-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (20,0)
Stabiler Status	5 (33,3)
Verschlechterung	7 (46,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	36,7 (26,73)
Median (min; max)	27,8 (11,1; 100,0)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	7,8 (18,92)
Median (min; max)	5,6 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	0,0-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	3 (30,0)
Verschlechterung	5 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	33,3 (27,22)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	16,7-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	9,3 (28,75)
Median (min; max)	11,1 (-44,4; 55,6)
Q1-Q3	-11,1-27,8
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	1 (8,3)
Verschlechterung	7 (58,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	30,6 (30,23)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-44,4
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	10,6 (27,02)
Median (min; max)	11,1 (-44,4; 44,4)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	2 (20,0)
Verschlechterung	6 (60,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	27,8 (31,43)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (21,36)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	2 (25,0)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	30,2 (33,77)
Median (min; max)	22,2 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	4,8 (22,09)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 44,4)
Q1-Q3	-11,1-22,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	3 (42,9)
Verschlechterung	2 (28,6)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	35,6 (25,34)
Median (min; max)	33,3 (11,1; 77,8)
Q1-Q3	22,2-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	2,2 (16,48)
Median (min; max)	0,0 (-22,2; 22,2)
Q1-Q3	0,0-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	36,1 (37,82)
Median (min; max)	27,8 (0,0; 88,9)
Q1-Q3	11,1-61,1
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	5,6 (19,25)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 33,3)
Q1-Q3	-5,6-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	16,7 (7,86)
Median (min; max)	16,7 (11,1; 22,2)
Q1-Q3	11,1-22,2
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (15,71)
Median (min; max)	0,0 (-11,1; 11,1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Q1-Q3	-11,1-11,1
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (50,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
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)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	19,4 (22,91)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 44,4)
Q1-Q3	0,0-38,9
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	13,9 (16,67)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-27,8
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	14,8 (16,97)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	11,1 (11,11)
Median (min; max)	11,1 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-22,2

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	7,4 (12,83)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 22,2)
Q1-Q3	0,0-22,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	36,5 (30,64)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	11,1-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-13,5 (27,97)
Median (min; max)	-11,1 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-22,2-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	9 (64,3)
Stabiler Status	3 (21,4)
Verschlechterung	2 (14,3)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfasm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (34,2)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (65,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (89,5)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

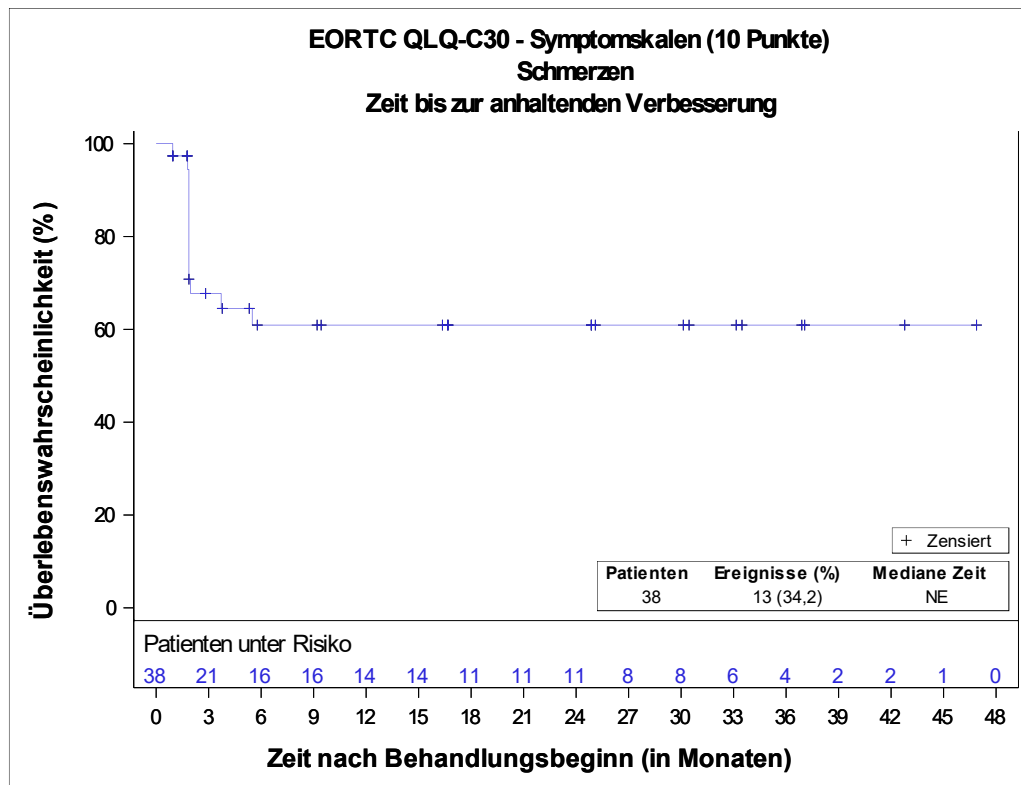
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

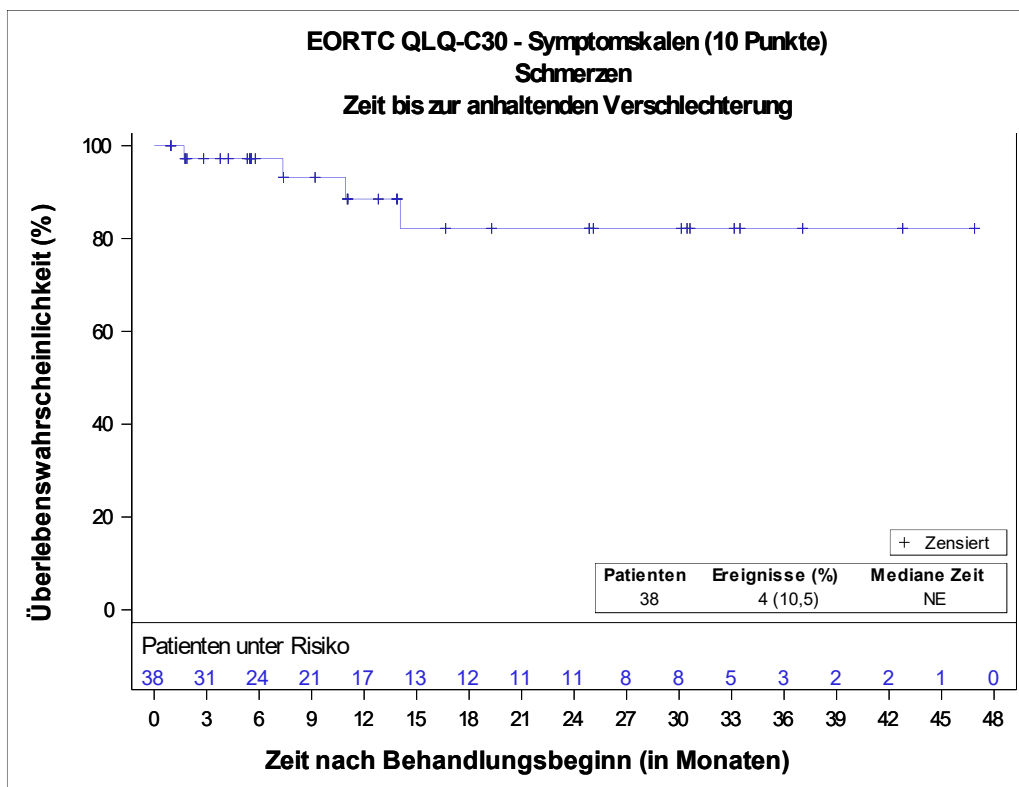
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbpa_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (47,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (63,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,87 [5,78; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

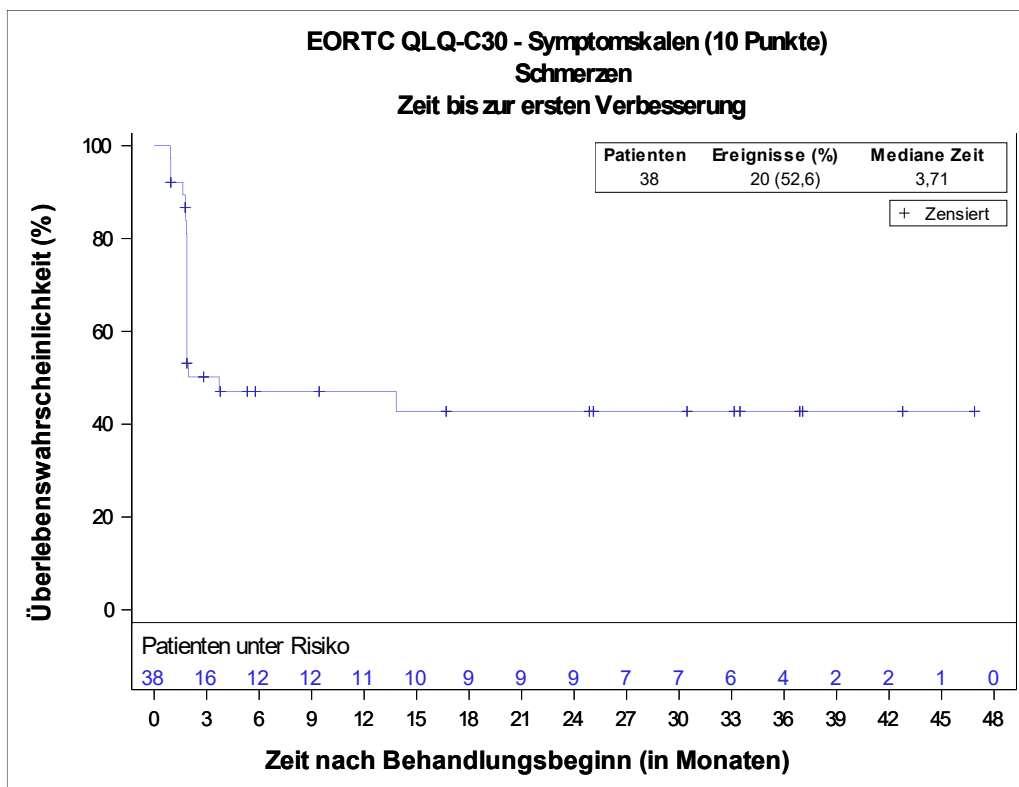
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

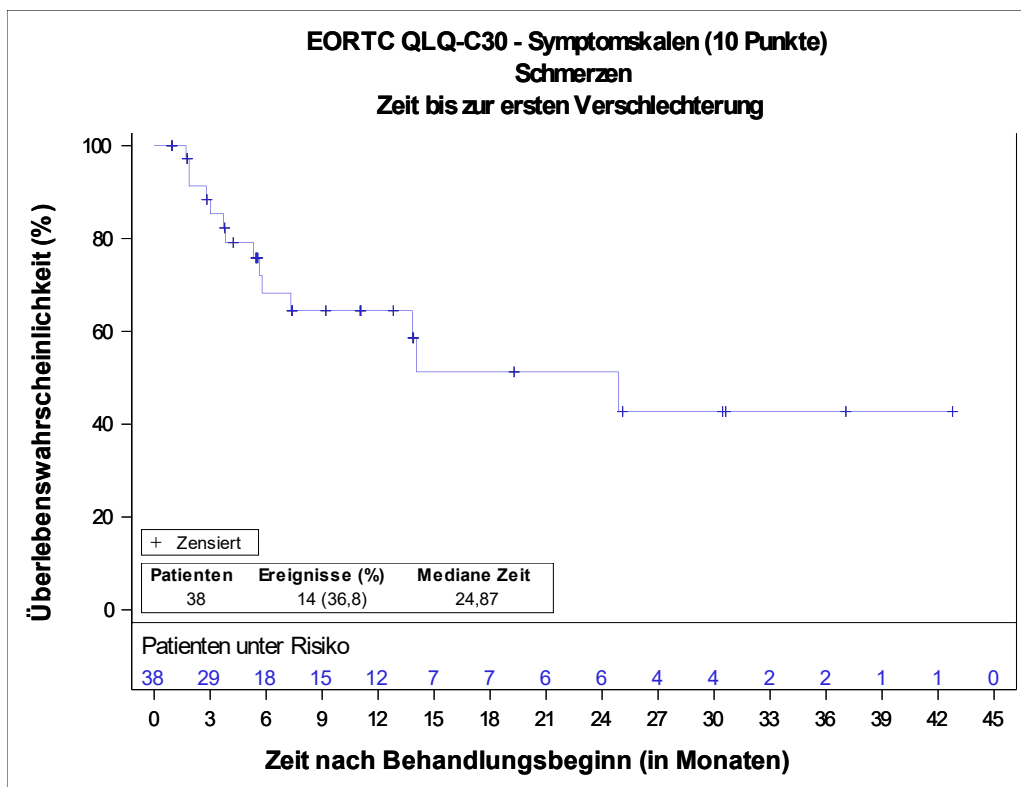
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbpa_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/chr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	16 (51,6)	10 (32,3)	5 (16,1)
Zyklus 5 Tag 1	16 (55,2)	9 (31,0)	4 (13,8)
Zyklus 7 Tag 1	15 (60,0)	6 (24,0)	4 (16,0)
Zyklus 9 Tag 1	10 (47,6)	8 (38,1)	3 (14,3)
Zyklus 11 Tag 1	10 (47,6)	10 (47,6)	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	9 (47,4)	5 (26,3)	5 (26,3)
Zyklus 16 Tag 1	6 (40,0)	4 (26,7)	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (10,0)	7 (70,0)	2 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Visite zum Ende der Behandlung	6 (42,9)	6 (42,9)	2 (14,3)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

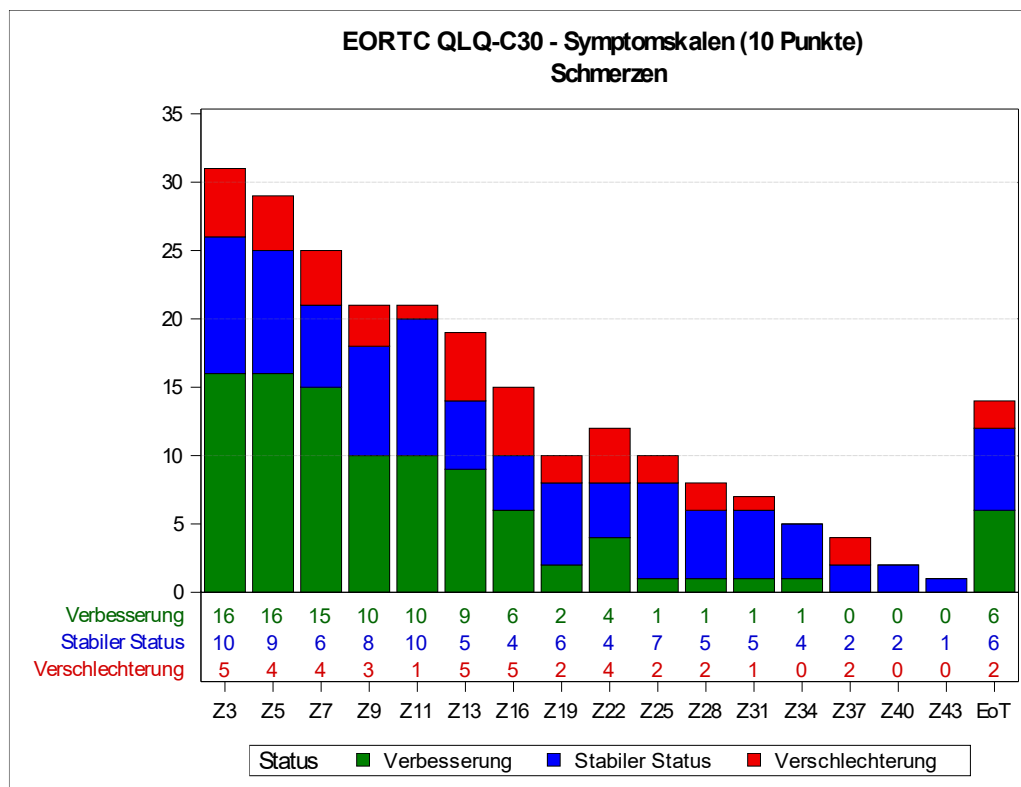
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspabc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	39,5 (34,75)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	-11,25
[95%-KI] ^c	[-18,67, -3,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-16,17
[95%-KI] ^c	[-23,81, -8,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-18,42
[95%-KI] ^c	[-26,67, -10,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-18,07
[95%-KI] ^c	[-27,03, -9,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-18,78
[95%-KI] ^c	[-27,73, -9,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-11,11
[95%-KI] ^c	[-20,52, -1,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-10,74
[95%-KI] ^c	[-21,35, -0,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-7,36
[95%-KI] ^c	[-20,36, 5,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-10,03

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
[95%-KI] ^c	[-21,92, 1,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-10,56
[95%-KI] ^c	[-23,66, 2,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-11,51
[95%-KI] ^c	[-26,13, 3,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-17,31
[95%-KI] ^c	[-32,91, -1,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,87
[95%-KI] ^c	[-34,27, 2,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-6,73
[95%-KI] ^c	[-27,34, 13,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-20,92
[95%-KI] ^c	[-50,06, 8,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,92
[95%-KI] ^c	[-62,05, 20,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-6,74
[95%-KI] ^c	[-17,89, 4,42]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

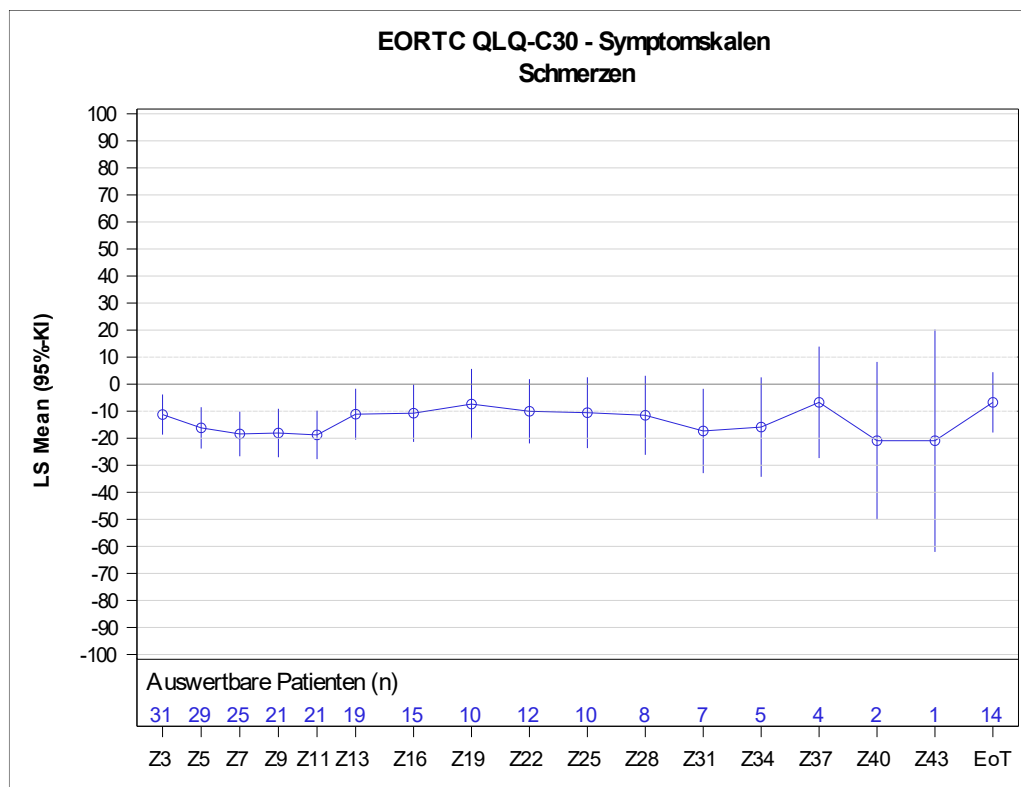
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	39,5 (34,75)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	21,5 (28,61)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	-18,3 (33,71)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 50,0)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (51,6)
Stabiler Status	10 (32,3)
Verschlechterung	5 (16,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	15,5 (19,89)
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)	29
Mittelwert (STD)	-20,7 (32,32)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (55,2)
Stabiler Status	9 (31,0)
Verschlechterung	4 (13,8)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	14,0 (23,90)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-16,7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-24,7 (35,07)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	15 (60,0)
Stabiler Status	6 (24,0)
Verschlechterung	4 (16,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	11,1 (19,95)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-16,7 (34,96)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 66,7)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	8 (38,1)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	11,1 (16,94)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-19,0 (29,00)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	18,4 (27,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-10,5 (32,02)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 50,0)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (47,4)
Stabiler Status	5 (26,3)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	17,8 (18,33)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	-7,8 (28,08)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (40,0)
Stabiler Status	4 (26,7)
Verschlechterung	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	20,0 (26,99)
Median (min; max)	8,3 (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)	-1,7 (14,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	16,7 (17,41)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	-2,8 (23,39)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	4 (33,3)
Verschlechterung	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	13,3 (15,32)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	12,5 (23,15)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	2,1 (18,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
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)	-4,8 (20,89)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 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)	5
Mittelwert (STD)	10,0 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	16,7 (23,57)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (9,62)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (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)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	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)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	12,5 (15,96)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-25,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	8,3 (9,62)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
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 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	29,8 (30,08)
Median (min; max)	16,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	16,7-50,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-22,6 (35,57)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 16,7)
Q1-Q3	-50,0-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	6 (42,9)
Stabiler Status	6 (42,9)
Verschlechterung	2 (14,3)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspasm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (28,9)
Zensierte Patienten, n (%)	27 (71,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	38 (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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

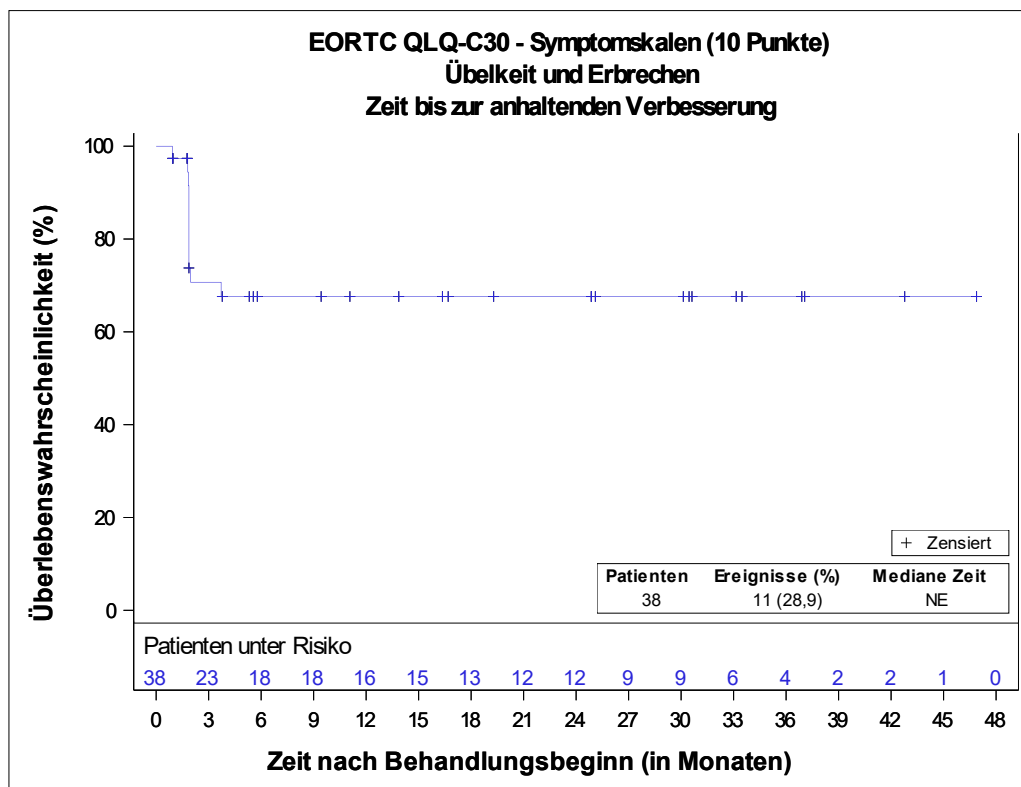
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

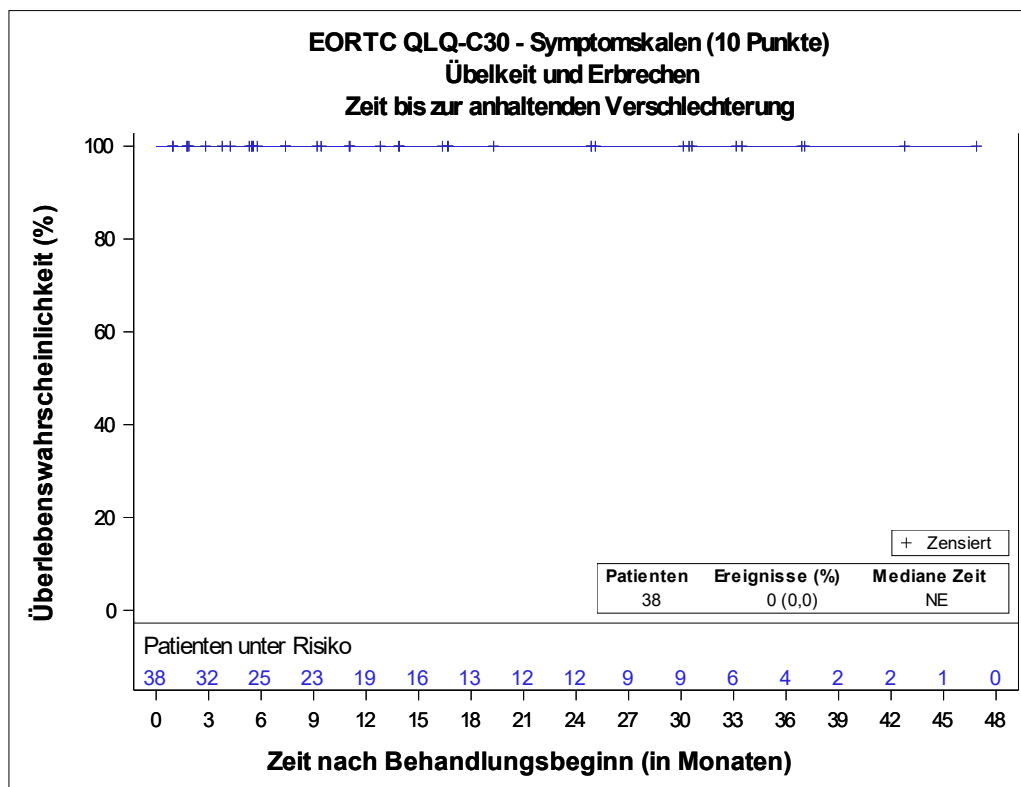
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

Tabelle 46: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (47,4)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (52,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (21,1)
Zensierte Patienten, n (%)	30 (78,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [16,43; 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 Fragebogen (d.h., für sämtliche EORTC Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_1a.sas

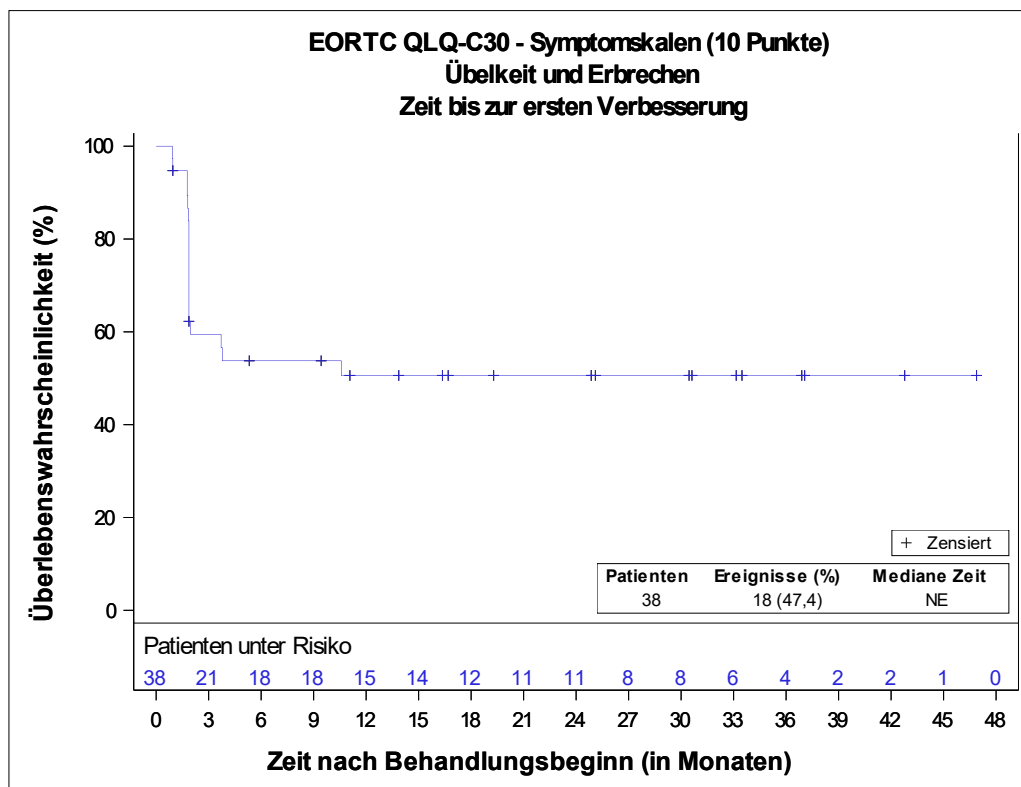
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfnv_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

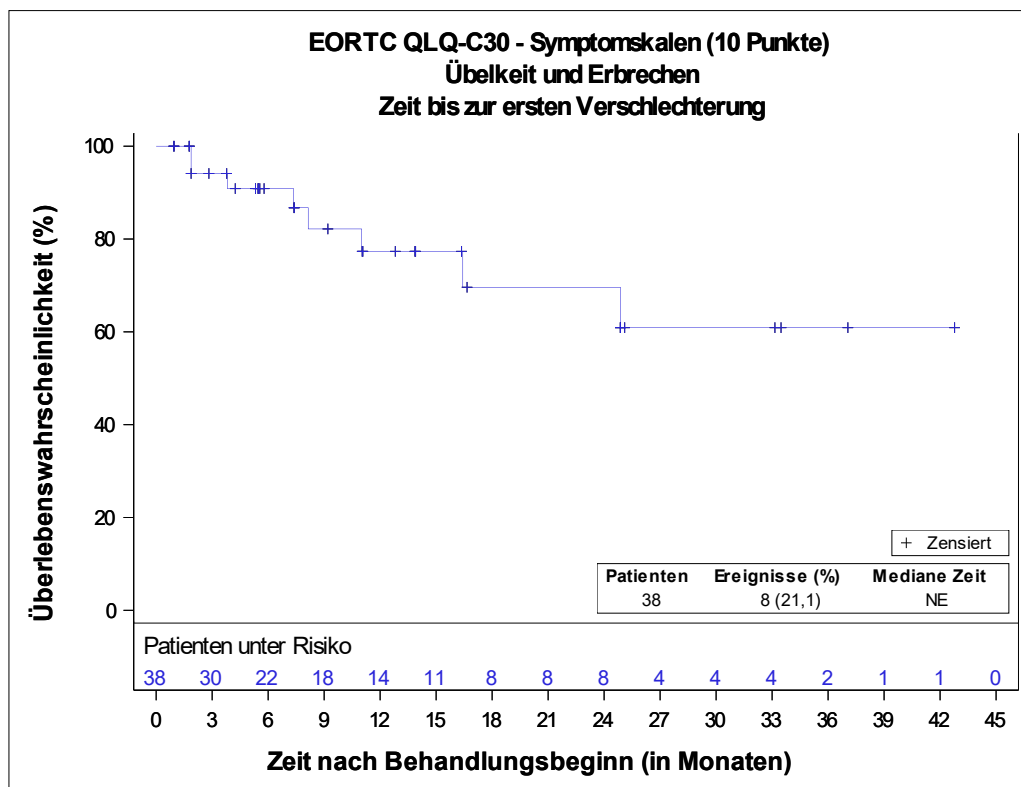
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfanv_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbtnv_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	12 (38,7)	18 (58,1)	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	11 (37,9)	17 (58,6)	1 (3,4)
Zyklus 7 Tag 1	8 (32,0)	17 (68,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	5 (23,8)	15 (71,4)	1 (4,8)
Zyklus 11 Tag 1	6 (28,6)	15 (71,4)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (21,1)	14 (73,7)	1 (5,3)
Zyklus 16 Tag 1	3 (20,0)	11 (73,3)	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (10,0)	7 (70,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	11 (91,7)	1 (8,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	9 (90,0)	1 (10,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)
Visite zum Ende der Behandlung	6 (42,9)	7 (50,0)	1 (7,1)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

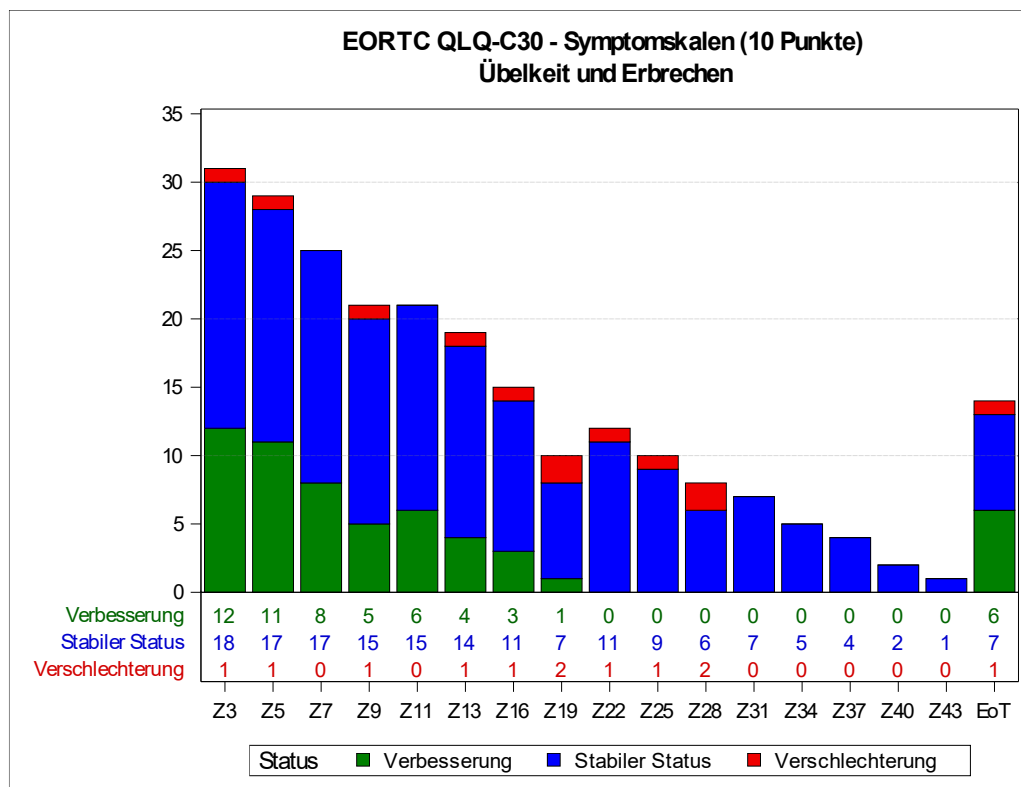
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	14,9 (19,68)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	-8,52
[95%-KI] ^c	[-10,70, -6,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-7,31
[95%-KI] ^c	[-9,57, -5,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-8,27
[95%-KI] ^c	[-10,70, -5,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-7,99
[95%-KI] ^c	[-10,64, -5,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-9,57
[95%-KI] ^c	[-12,21, -6,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-6,05
[95%-KI] ^c	[-8,83, -3,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-6,17
[95%-KI] ^c	[-9,30, -3,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-6,12
[95%-KI] ^c	[-9,96, -2,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	-6,64
[95%-KI] ^c	[-10,16, -3,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-7,73
[95%-KI] ^c	[-11,59, -3,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-5,23
[95%-KI] ^c	[-9,54, -0,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-9,40
[95%-KI] ^c	[-14,00, -4,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,40
[95%-KI] ^c	[-14,84, -3,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-9,40
[95%-KI] ^c	[-15,47, -3,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-9,40
[95%-KI] ^c	[-17,98, -0,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-9,40
[95%-KI] ^c	[-21,53, 2,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-3,74
[95%-KI] ^c	[-7,00, -0,47]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

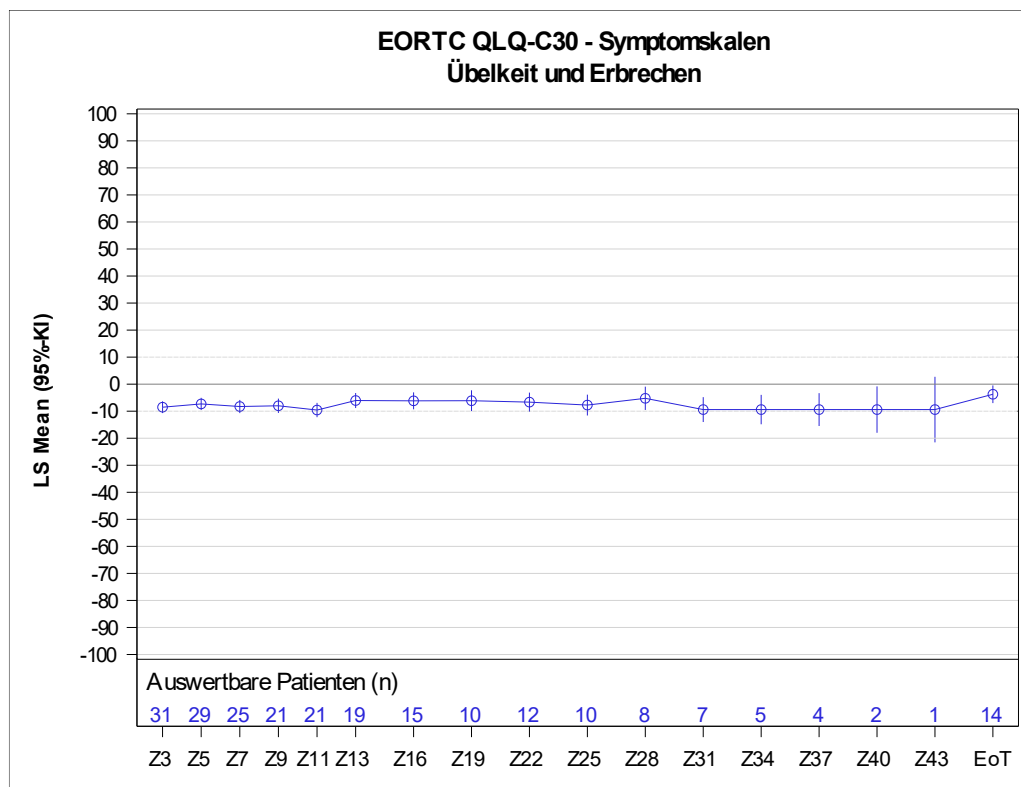
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvrm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	14,9 (19,68)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	1,1 (4,16)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	-11,8 (20,27)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (38,7)
Stabiler Status	18 (58,1)
Verschlechterung	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	2,3 (7,35)
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)	29
Mittelwert (STD)	-11,5 (22,32)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	11 (37,9)
Stabiler Status	17 (58,6)
Verschlechterung	1 (3,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	1,3 (4,61)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-12,0 (21,79)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (32,0)
Stabiler Status	17 (68,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	1,6 (5,01)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-10,3 (23,85)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	15 (71,4)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-11,1 (21,94)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (28,6)
Stabiler Status	15 (71,4)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	3,5 (6,98)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-7,0 (21,02)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (21,1)
Stabiler Status	14 (73,7)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	3,3 (9,34)
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)	15
Mittelwert (STD)	-3,3 (16,90)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (20,0)
Stabiler Status	11 (73,3)
Verschlechterung	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	3,3 (7,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,0 (13,61)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	7 (70,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	2,8 (6,49)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	1,4 (4,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	11 (91,7)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 25 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 25 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
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	9 (90,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 28 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 28 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
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	2 (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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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	7 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 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 37 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 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)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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 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)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
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 2	
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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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 3	
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 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	6,0 (10,56)
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)	14
Mittelwert (STD)	-13,1 (24,62)
Median (min; max)	0,0 (-83,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (42,9)
Stabiler Status	7 (50,0)
Verschlechterung	1 (7,1)
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvsm2_ta_eff.rf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	32 (84,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (7,9)
Zensierte Patienten, n (%)	35 (92,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	40,02 [27,63; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

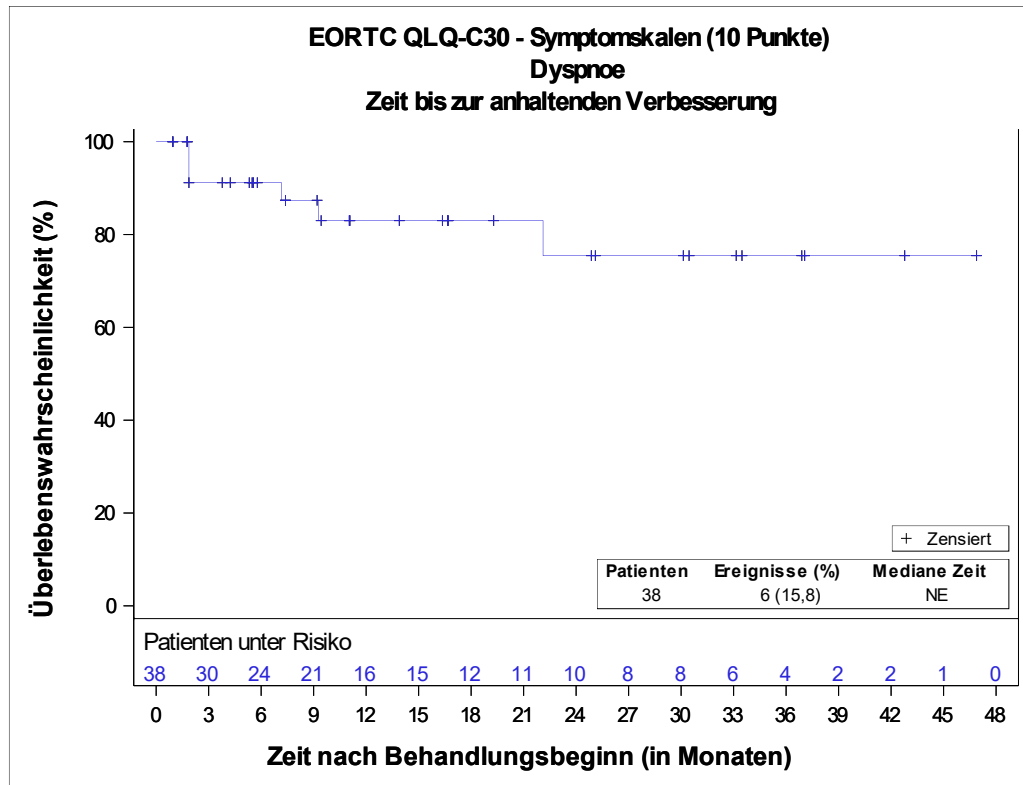
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

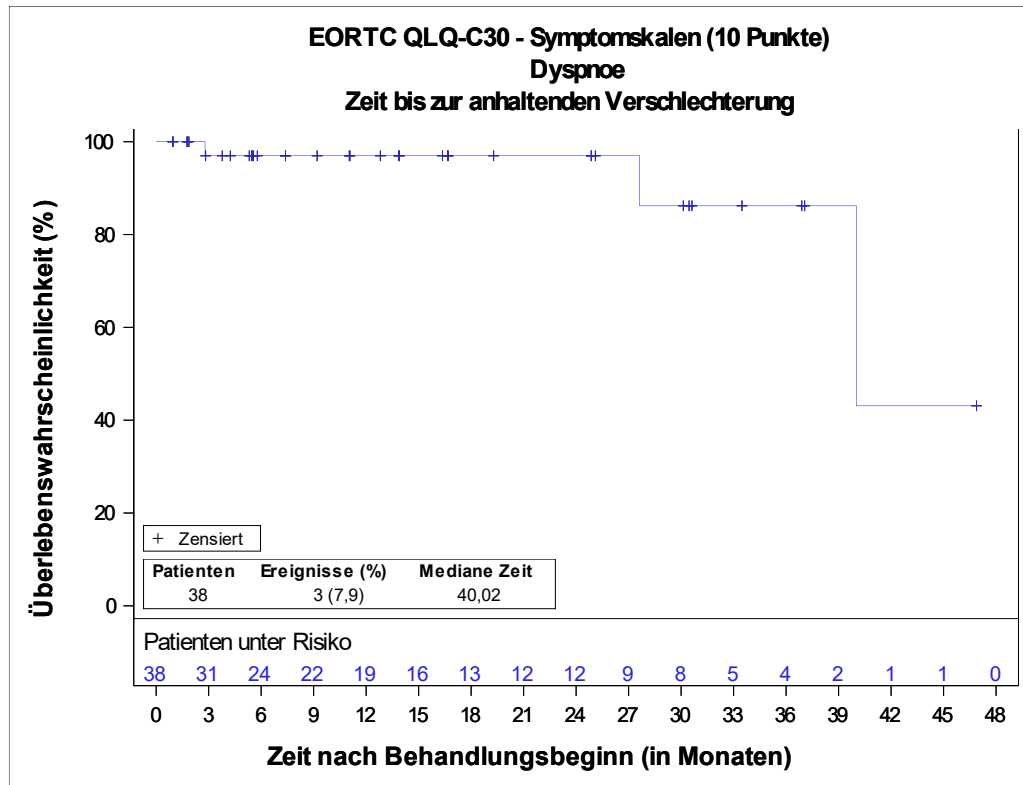
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

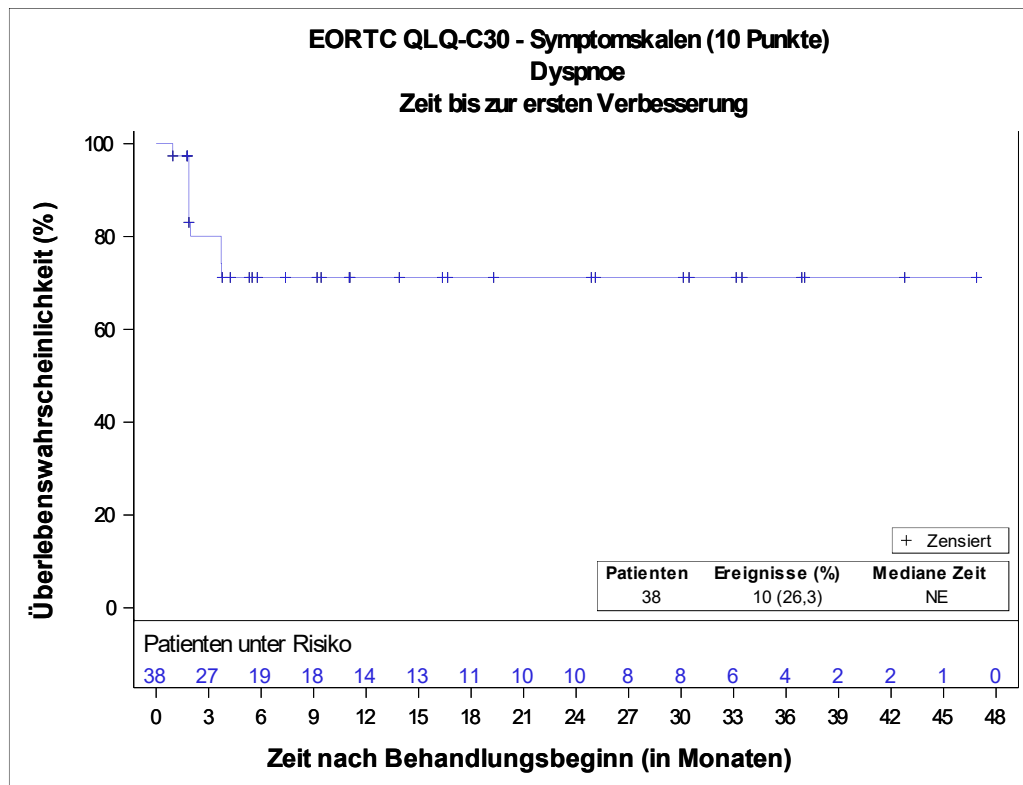
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (26,3)
Zensierte Patienten, n (%)	28 (73,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (63,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	20,47 [13,67; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

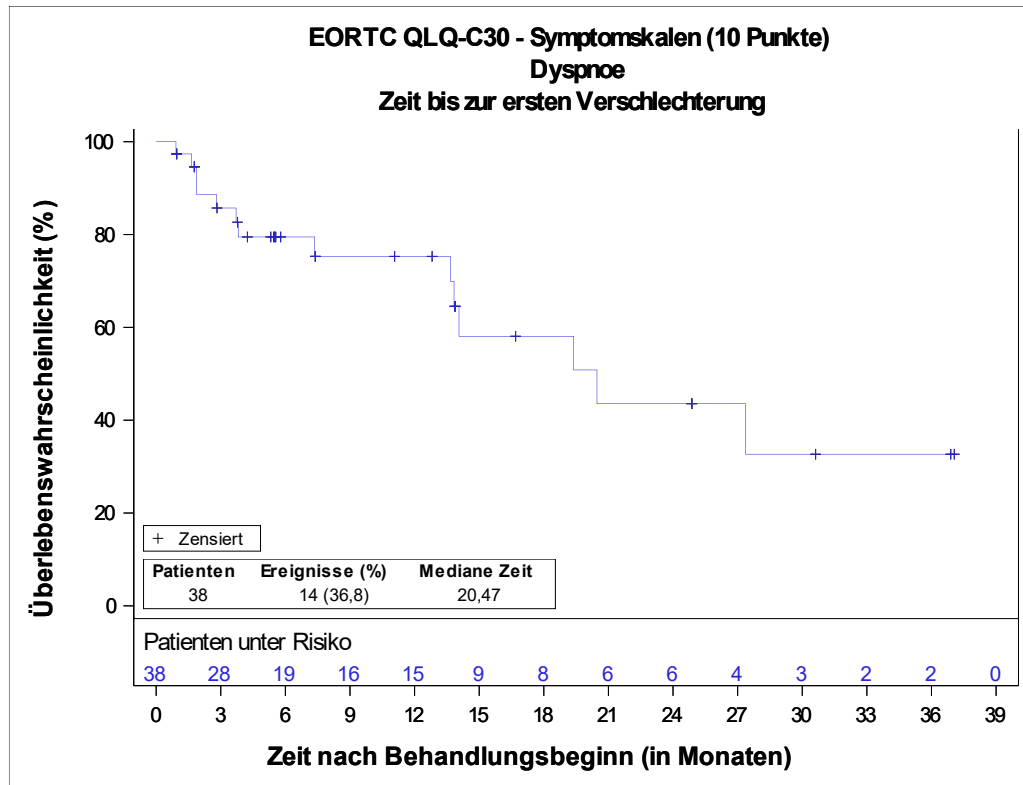
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	6 (19,4)	20 (64,5)	5 (16,1)
Zyklus 5 Tag 1	5 (17,2)	21 (72,4)	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	4 (16,0)	21 (84,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (14,3)	16 (76,2)	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	4 (19,0)	16 (76,2)	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	3 (15,8)	14 (73,7)	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (6,7)	9 (60,0)	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (10,0)	8 (80,0)	1 (10,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (8,3)	9 (75,0)	2 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (28,6)	10 (71,4)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

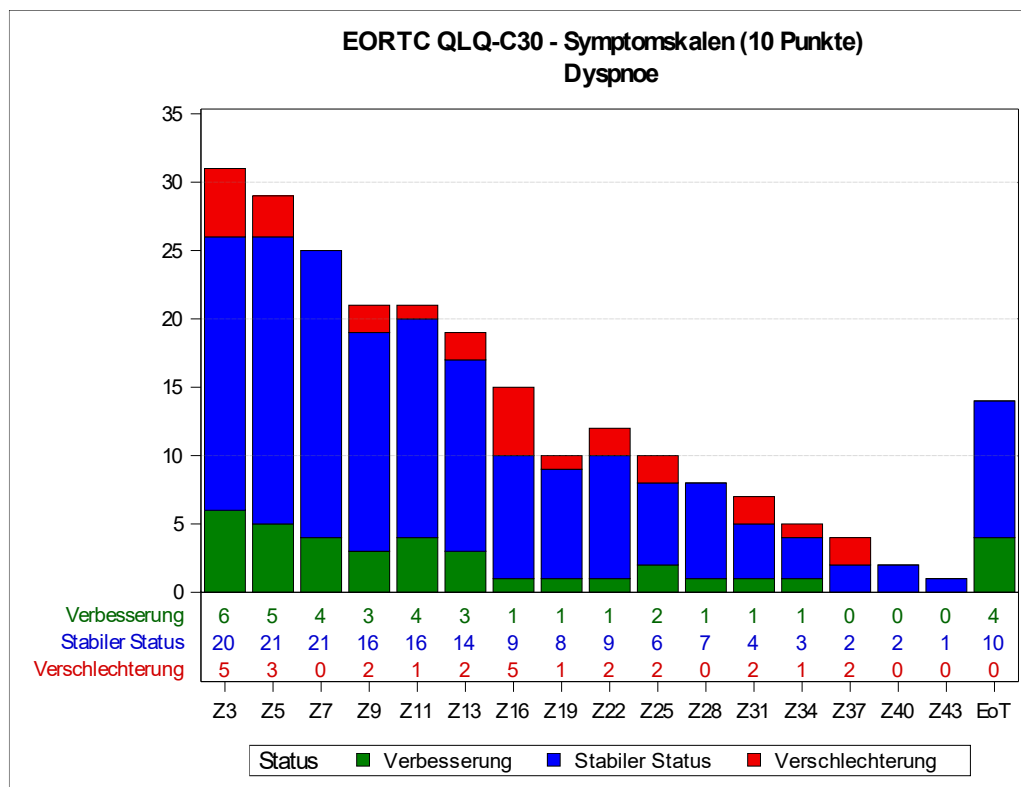
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_y_ch10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdyc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	18,4 (24,13)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	0,89
[95%-KI] ^c	[-4,95, 6,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-2,63
[95%-KI] ^c	[-8,67, 3,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-4,15
[95%-KI] ^c	[-10,66, 2,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-1,22
[95%-KI] ^c	[-8,32, 5,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-5,06
[95%-KI] ^c	[-12,15, 2,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-1,56
[95%-KI] ^c	[-9,02, 5,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	8,59
[95%-KI] ^c	[0,20, 16,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-0,76
[95%-KI] ^c	[-11,03, 9,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	0,18

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
[95%-KI] ^c	[-9,23, 9,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-2,14
[95%-KI] ^c	[-12,43, 8,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-7,34
[95%-KI] ^c	[-18,86, 4,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	1,83
[95%-KI] ^c	[-10,48, 14,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,14
[95%-KI] ^c	[-16,68, 12,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,76
[95%-KI] ^c	[-4,54, 28,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-4,91
[95%-KI] ^c	[-27,92, 18,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-4,91
[95%-KI] ^c	[-37,43, 27,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-4,55
[95%-KI] ^c	[-13,33, 4,24]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

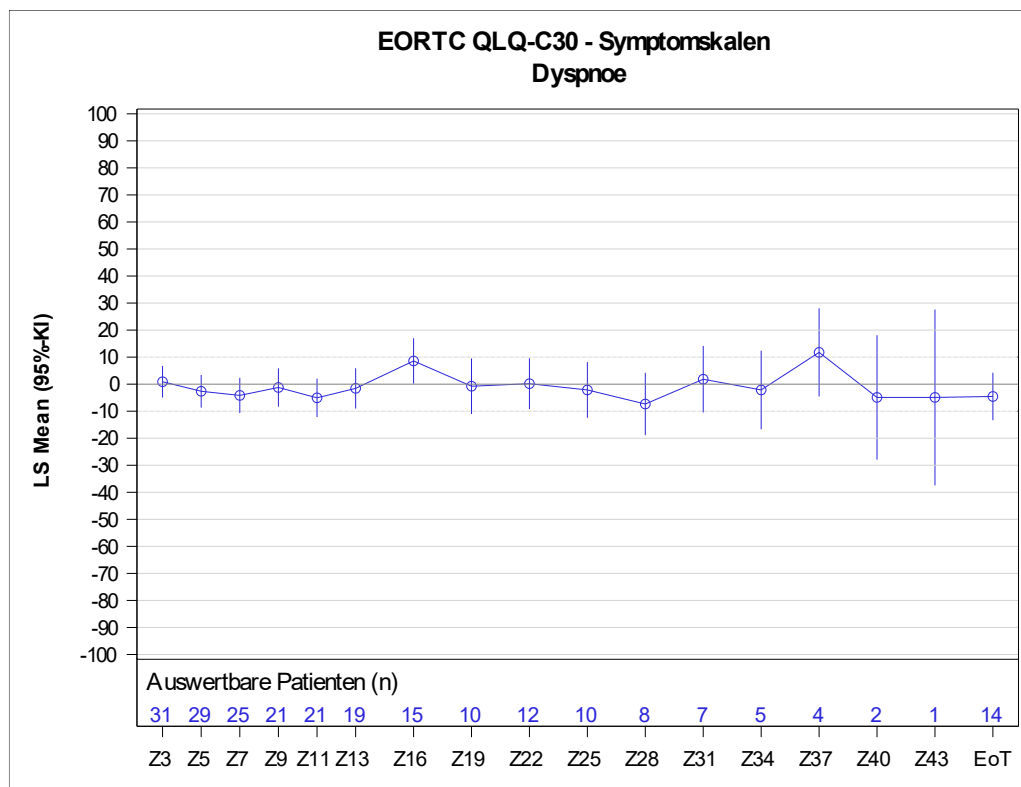
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdymr_ta_eff.rf

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

25MAY2023 / 03:27

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



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdylp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	18,4 (24,13)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	14,0 (25,49)
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)	31
Mittelwert (STD)	0,0 (22,77)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (19,4)
Stabiler Status	20 (64,5)
Verschlechterung	5 (16,1)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	10,3 (18,05)
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)	29
Mittelwert (STD)	-3,4 (20,60)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (17,2)
Stabiler Status	21 (72,4)
Verschlechterung	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	9,3 (20,46)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-5,3 (12,47)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (16,0)
Stabiler Status	21 (84,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	11,1 (19,25)
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)	21
Mittelwert (STD)	-1,6 (16,59)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (14,3)
Stabiler Status	16 (76,2)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 11 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 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-4,8 (15,94)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (19,0)
Stabiler Status	16 (76,2)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 13 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 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-1,8 (17,48)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	14 (73,7)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	20,0 (27,60)
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)	15
Mittelwert (STD)	8,9 (19,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (6,7)
Stabiler Status	9 (60,0)
Verschlechterung	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	10,0 (22,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,0 (15,71)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	8 (80,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	8,3 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	2,8 (17,16)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (8,3)
Stabiler Status	9 (75,0)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 25 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,0 (22,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 28 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
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 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)	4,8 (23,00)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (14,91)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 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 37 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 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	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)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
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 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
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
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
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)
Q1-Q3	33,3-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	0 (0,0)
Verschlechterung	1 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	
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, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-9,5 (15,63)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	10 (71,4)
Verschlechterung	0 (0,0)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdysm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (23,7)
Zensierte Patienten, n (%)	29 (76,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [30,16; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (89,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [31,31; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

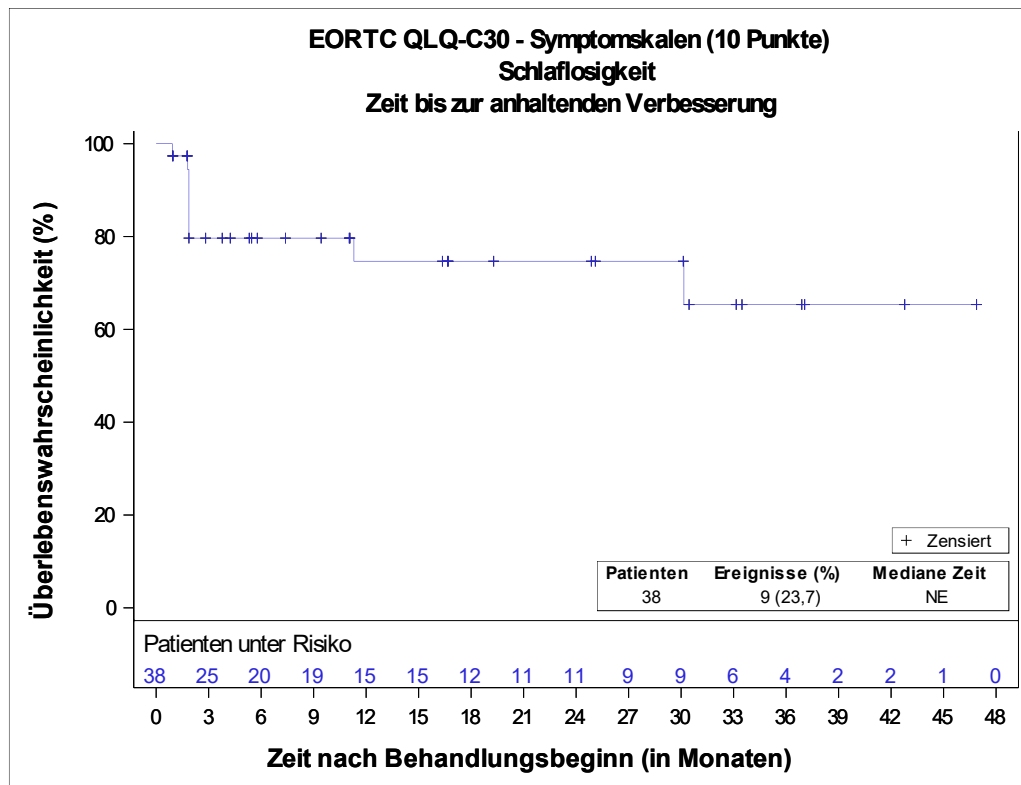
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

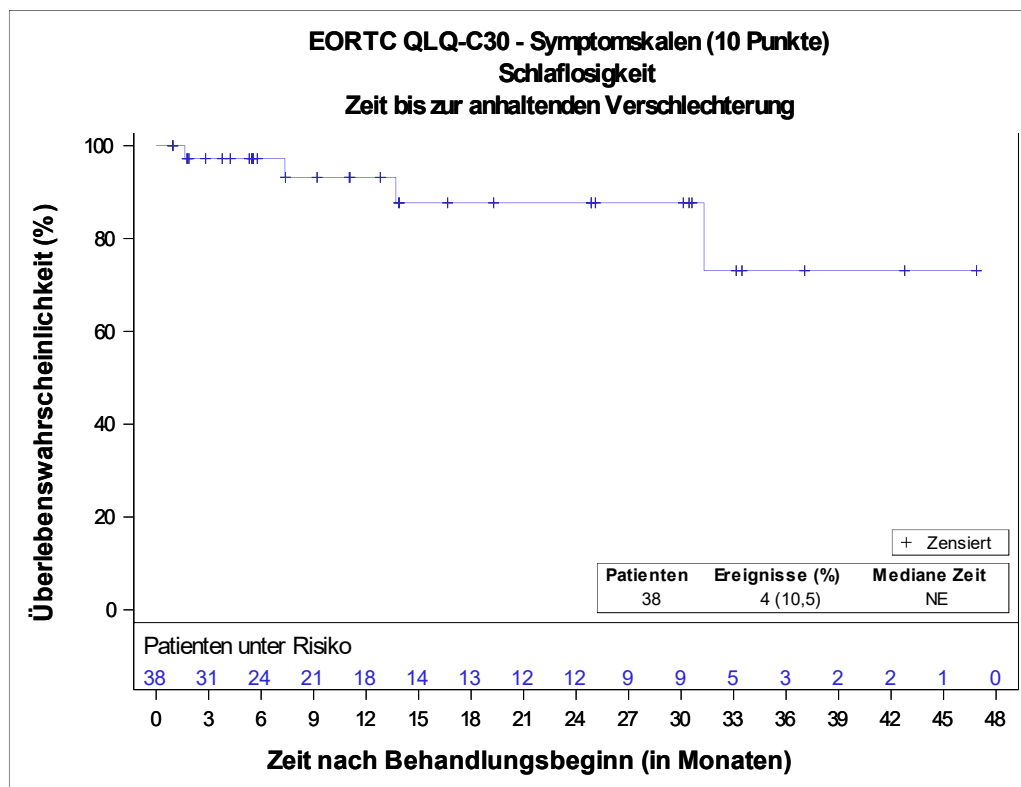
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdasl_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbssl_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	19 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,26 [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (34,2)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (65,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,38 [13,70; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

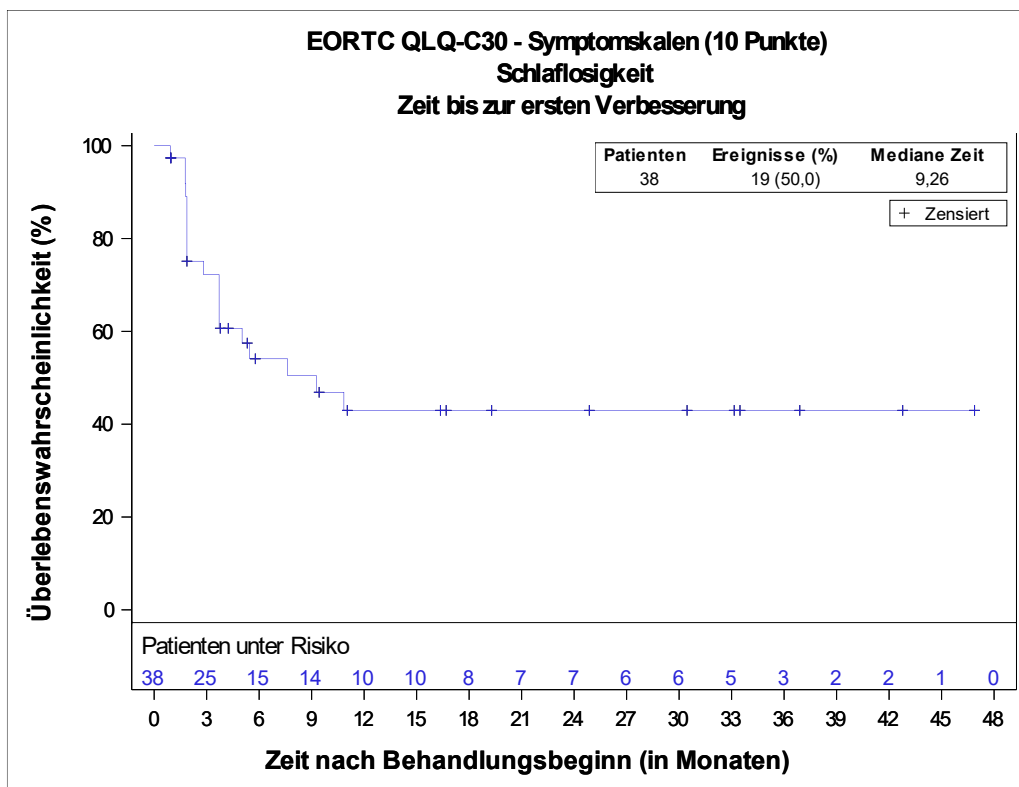
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfsl_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

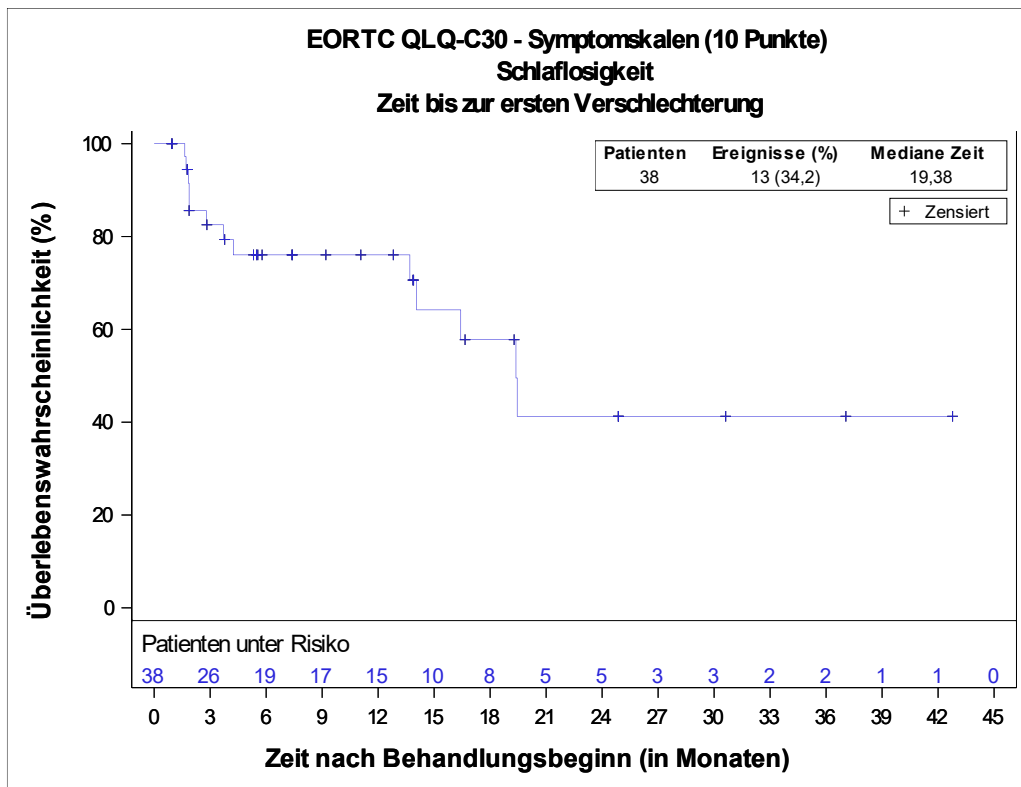
Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Schlaflosigkeit (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	8 (25,8)	17 (54,8)	6 (19,4)
Zyklus 5 Tag 1	12 (41,4)	11 (37,9)	6 (20,7)
Zyklus 7 Tag 1	10 (40,0)	12 (48,0)	3 (12,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (28,6)	13 (61,9)	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	8 (38,1)	10 (47,6)	3 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	5 (26,3)	12 (63,2)	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	8 (80,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (25,0)	5 (41,7)	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Visite zum Ende der Behandlung	8 (57,1)	6 (42,9)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

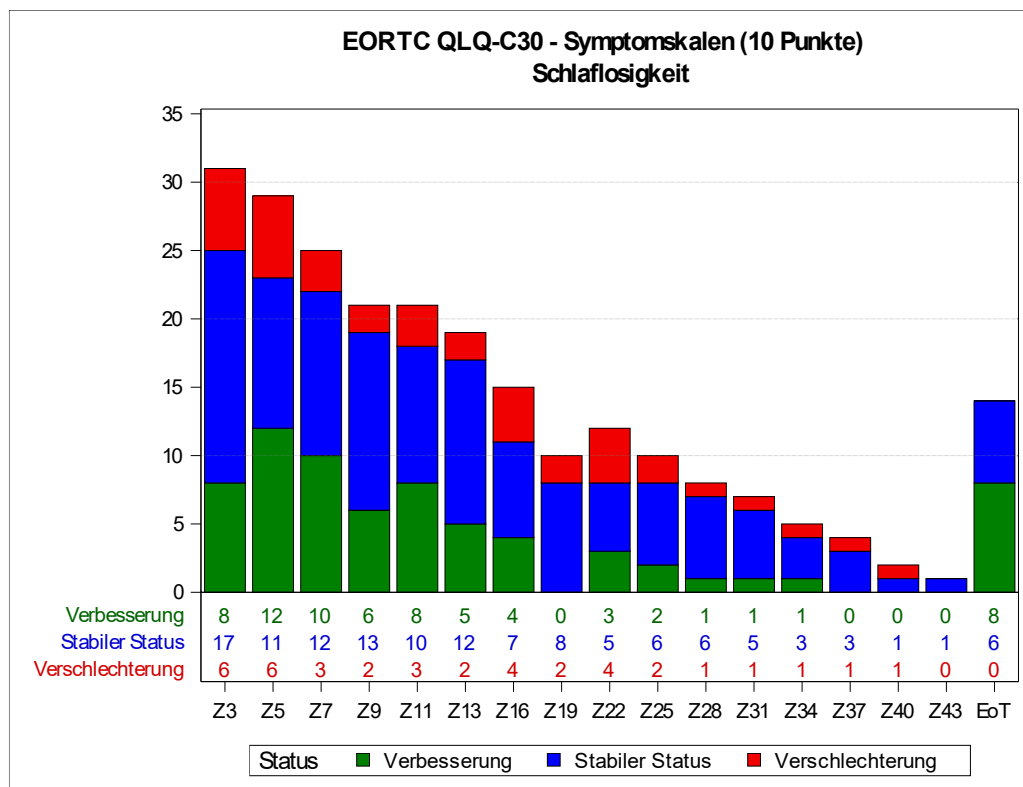
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslbc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	32,5 (31,47)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	-1,31
[95%-KI] ^c	[-9,10, 6,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-7,79
[95%-KI] ^c	[-15,85, 0,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-10,22
[95%-KI] ^c	[-18,90, -1,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-7,71
[95%-KI] ^c	[-17,16, 1,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-14,91
[95%-KI] ^c	[-24,36, -5,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-11,79
[95%-KI] ^c	[-21,73, -1,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-4,25
[95%-KI] ^c	[-15,47, 6,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	1,90
[95%-KI] ^c	[-11,81, 15,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	-4,55
[95%-KI] ^c	[-17,09, 7,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-7,33
[95%-KI] ^c	[-21,06, 6,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,36
[95%-KI] ^c	[-21,74, 9,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,40
[95%-KI] ^c	[-20,81, 12,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,90
[95%-KI] ^c	[-17,48, 21,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,00
[95%-KI] ^c	[-20,67, 22,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	9,34
[95%-KI] ^c	[-21,30, 39,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,13
[95%-KI] ^c	[-63,52, 23,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-7,37
[95%-KI] ^c	[-19,16, 4,42]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

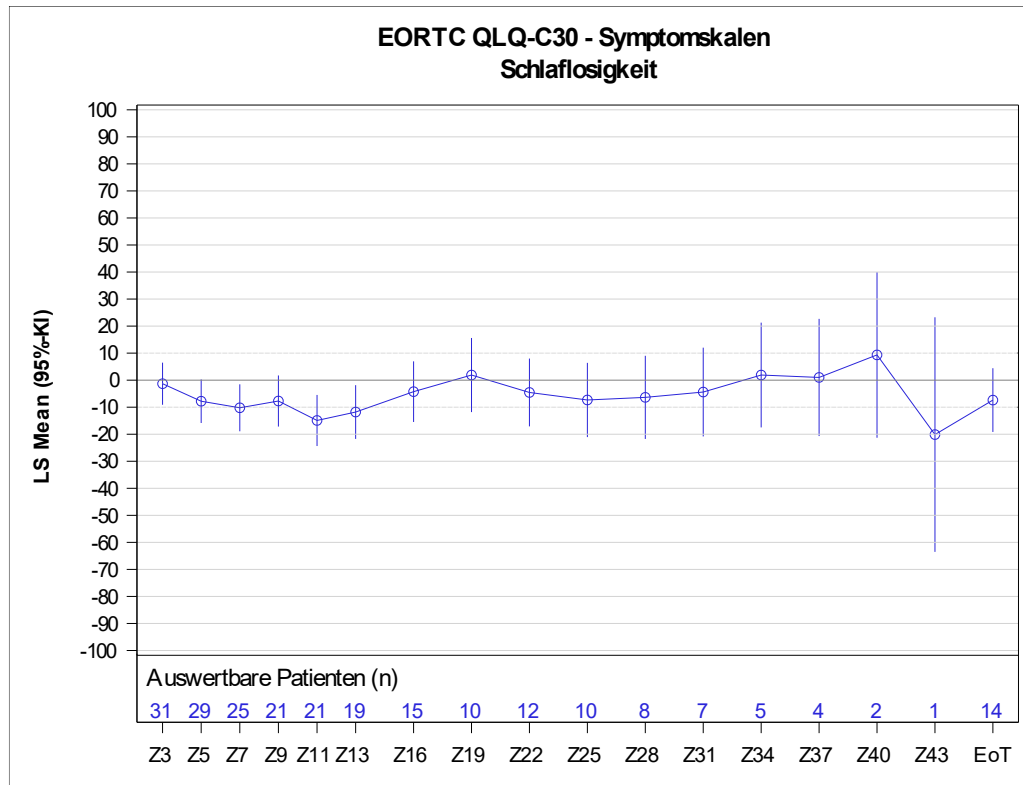
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqslrm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqssllp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	32,5 (31,47)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	25,8 (23,90)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	-4,3 (30,72)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (25,8)
Stabiler Status	17 (54,8)
Verschlechterung	6 (19,4)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	19,5 (20,93)
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)	29
Mittelwert (STD)	-11,5 (32,46)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (41,4)
Stabiler Status	11 (37,9)
Verschlechterung	6 (20,7)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	17,3 (23,80)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-14,7 (36,11)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (40,0)
Stabiler Status	12 (48,0)
Verschlechterung	3 (12,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	19,0 (29,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-9,5 (33,57)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (28,6)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	11,1 (16,10)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-14,3 (34,27)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 13 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 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-10,5 (31,53)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (26,3)
Stabiler Status	12 (63,2)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	20,0 (24,56)
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)	15
Mittelwert (STD)	2,2 (29,46)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (26,7)
Stabiler Status	7 (46,7)
Verschlechterung	4 (26,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	26,7 (21,08)
Median (min; max)	33,3 (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)	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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	19,4 (26,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	2,8 (26,43)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	4 (33,3)
Zyklus 25 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,0 (22,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 28 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (27,82)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (12,5)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	19,0 (26,23)
Median (min; max)	0,0 (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 (29,99)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
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)	5
Mittelwert (STD)	26,7 (27,89)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	6,7 (36,51)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 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 37 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 40 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 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
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, Post Year 2 Visite 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	2 (66,7)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
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
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	23,8 (20,37)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-23,8 (24,21)
Median (min; max)	-33,3 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	8 (57,1)
Stabiler Status	6 (42,9)
Verschlechterung	0 (0,0)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsslm2_ta_eff.rtf

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

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

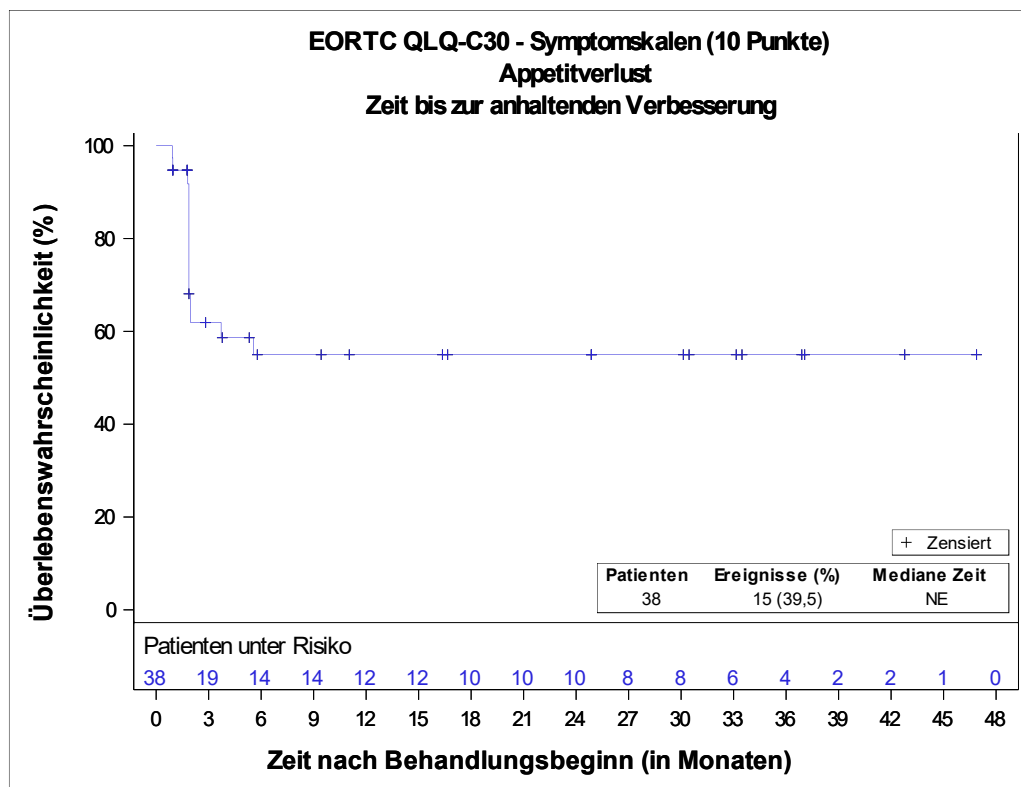
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (39,5)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (60,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	38 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

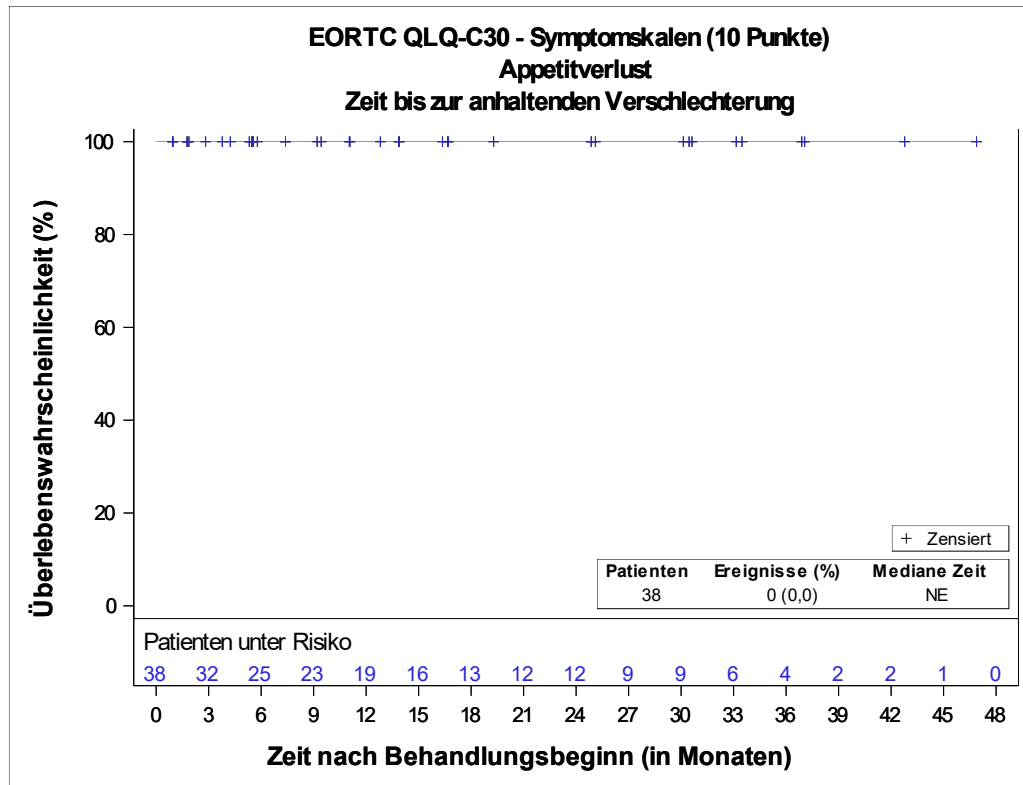
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbap_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	22 (57,9)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (42,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (18,4)
Zensierte Patienten, n (%)	31 (81,6)
Mediane Zeit bis zur ersten 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

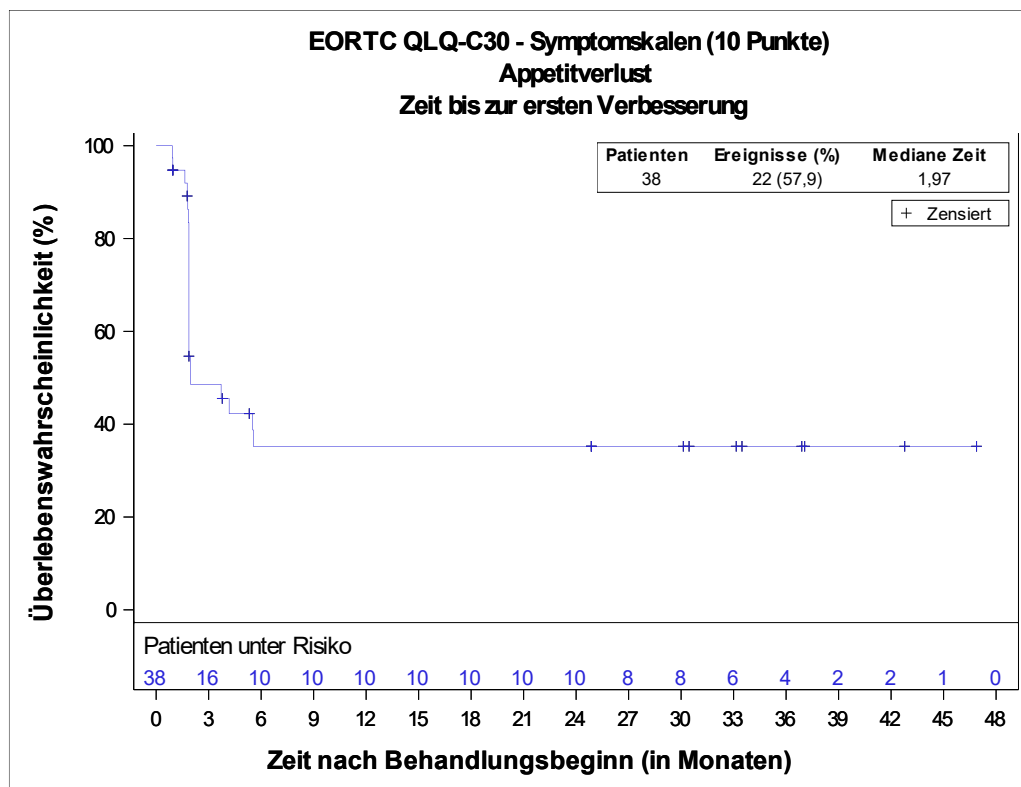
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

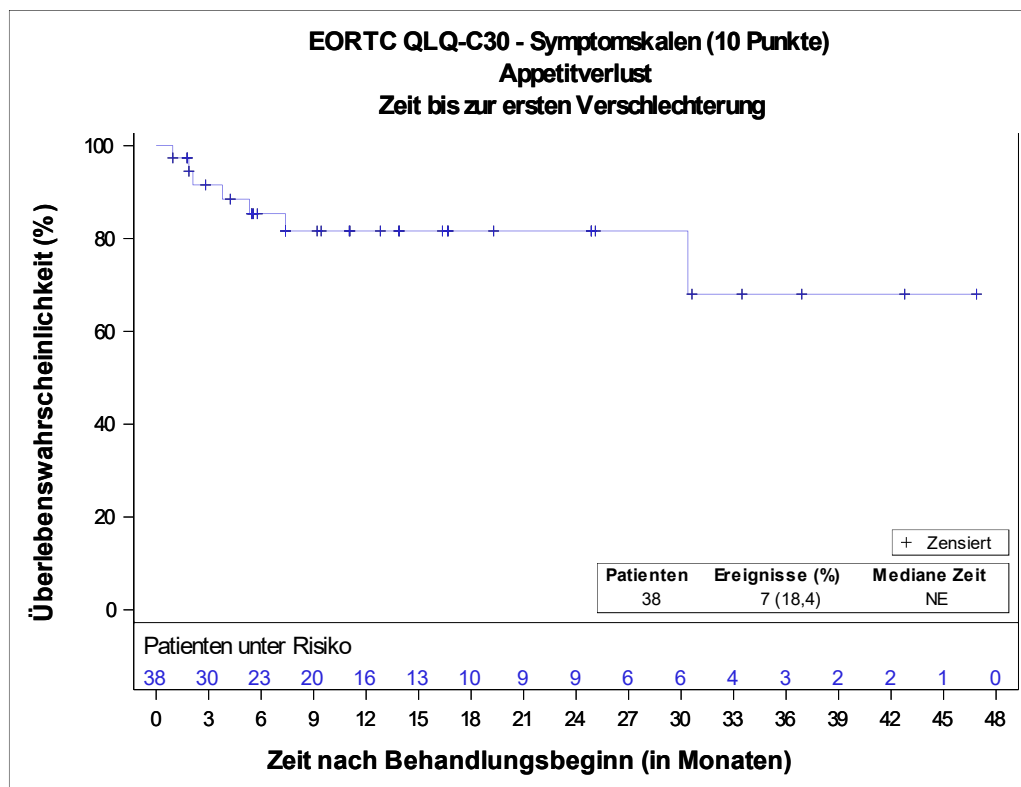
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaap_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	18 (58,1)	12 (38,7)	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	18 (62,1)	10 (34,5)	1 (3,4)
Zyklus 7 Tag 1	16 (64,0)	9 (36,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	11 (52,4)	9 (42,9)	1 (4,8)
Zyklus 11 Tag 1	12 (57,1)	8 (38,1)	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	8 (42,1)	11 (57,9)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	5 (33,3)	10 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (25,0)	8 (66,7)	1 (8,3)
Zyklus 25 Tag 1	2 (20,0)	8 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	7 (50,0)	5 (35,7)	2 (14,3)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

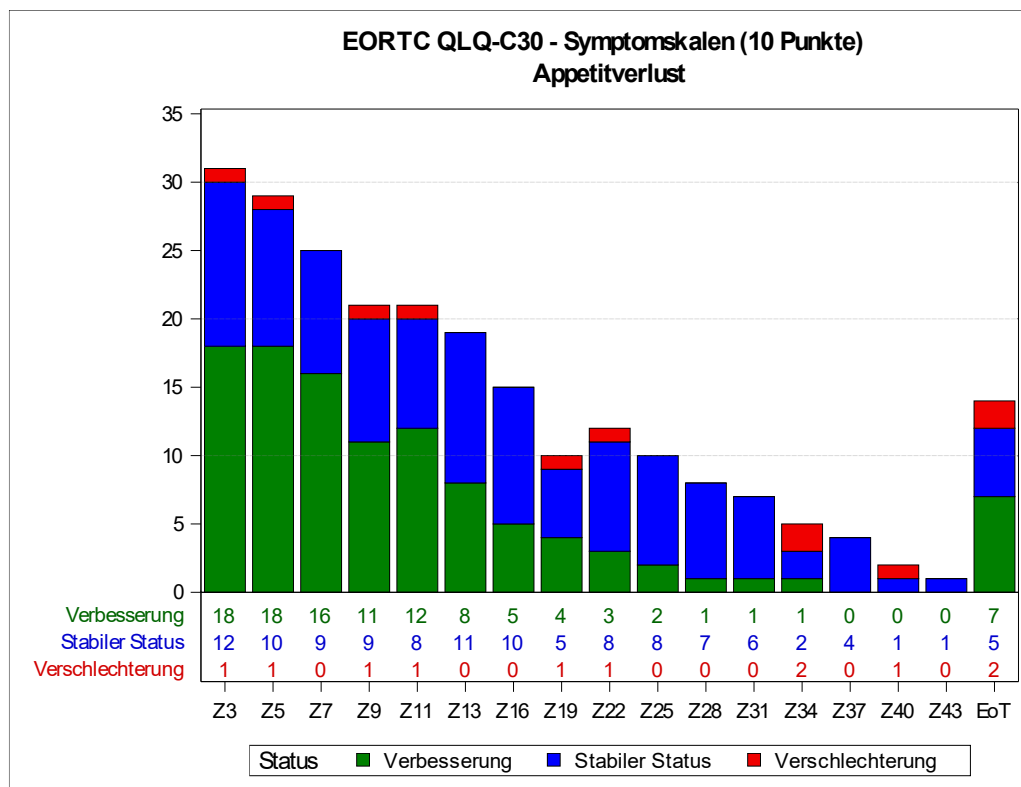
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_ta_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	40,4 (34,79)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	-25,56
[95%-KI] ^c	[-31,59, -19,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-26,10
[95%-KI] ^c	[-32,32, -19,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-30,49
[95%-KI] ^c	[-37,19, -23,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-28,82
[95%-KI] ^c	[-36,10, -21,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-27,46
[95%-KI] ^c	[-34,75, -20,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-24,47
[95%-KI] ^c	[-32,13, -16,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-22,14
[95%-KI] ^c	[-30,76, -13,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-21,03
[95%-KI] ^c	[-31,59, -10,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	-26,39
[95%-KI] ^c	[-36,10, -16,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-29,09
[95%-KI] ^c	[-39,72, -18,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-24,20
[95%-KI] ^c	[-36,10, -12,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-28,54
[95%-KI] ^c	[-41,24, -15,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,76
[95%-KI] ^c	[-30,74, -0,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-27,16
[95%-KI] ^c	[-43,98, -10,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,49
[95%-KI] ^c	[-34,19, 13,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-27,16
[95%-KI] ^c	[-60,61, 6,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-9,26
[95%-KI] ^c	[-18,34, -0,18]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

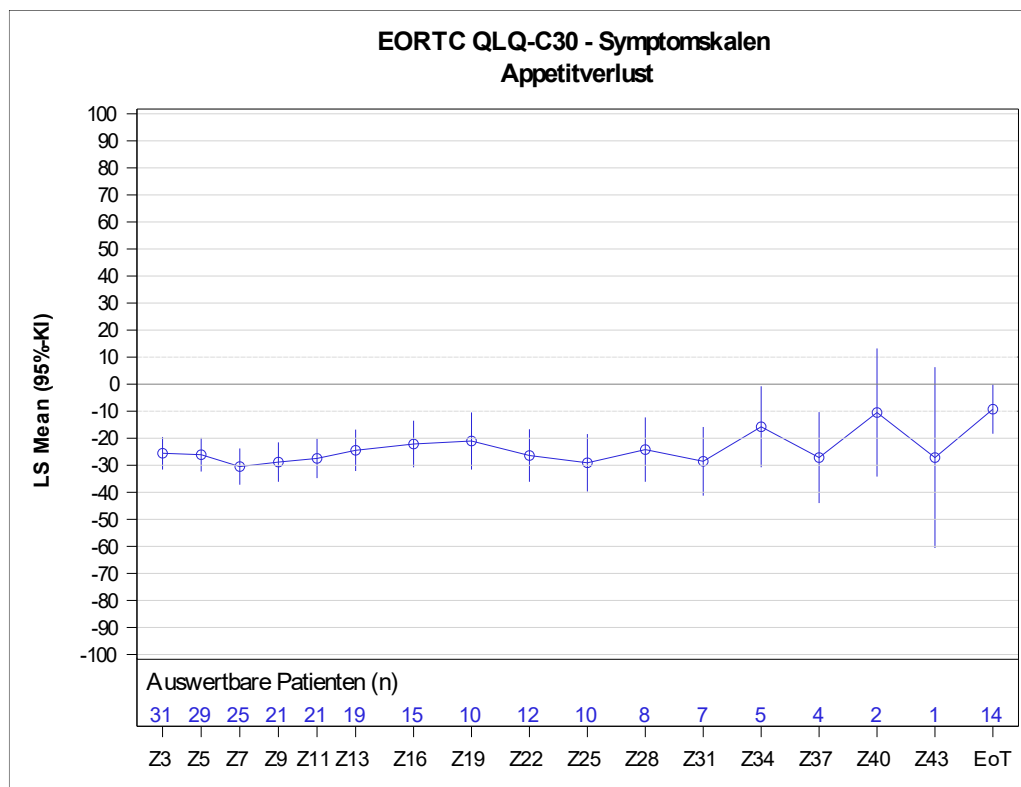
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprm_ta_eff.rf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapl_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	40,4 (34,79)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	7,5 (14,17)
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)	31
Mittelwert (STD)	-33,3 (36,51)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (58,1)
Stabiler Status	12 (38,7)
Verschlechterung	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	6,9 (16,38)
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)	29
Mittelwert (STD)	-33,3 (34,50)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	18 (62,1)
Stabiler Status	10 (34,5)
Verschlechterung	1 (3,4)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	2,7 (13,33)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-38,7 (35,59)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	16 (64,0)
Stabiler Status	9 (36,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	3,2 (10,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-30,2 (36,37)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	11 (52,4)
Stabiler Status	9 (42,9)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	4,8 (11,95)
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)	21
Mittelwert (STD)	-30,2 (34,81)
Median (min; max)	-33,3 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (57,1)
Stabiler Status	8 (38,1)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	7,0 (23,78)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-22,8 (29,51)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (42,1)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	8,9 (26,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	-17,8 (27,79)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (33,3)
Stabiler Status	10 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	10,0 (22,50)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-16,7 (32,39)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 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 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	2,8 (9,62)
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)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	-11,1 (29,59)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	1 (8,3)
Zyklus 25 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 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-13,3 (28,11)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	8 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
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 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)	-9,5 (25,20)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	6 (85,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	13,3 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (40,82)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 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 37 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 37 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 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
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 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	26,2 (35,03)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-31,0 (46,16)
Median (min; max)	-16,7 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-66,7-0,0
Status^c, n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	7 (50,0)
Stabiler Status	5 (35,7)
Verschlechterung	2 (14,3)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsapsm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (34,2)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (65,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,62; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (2,6)
Zensierte Patienten, n (%)	37 (97,4)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

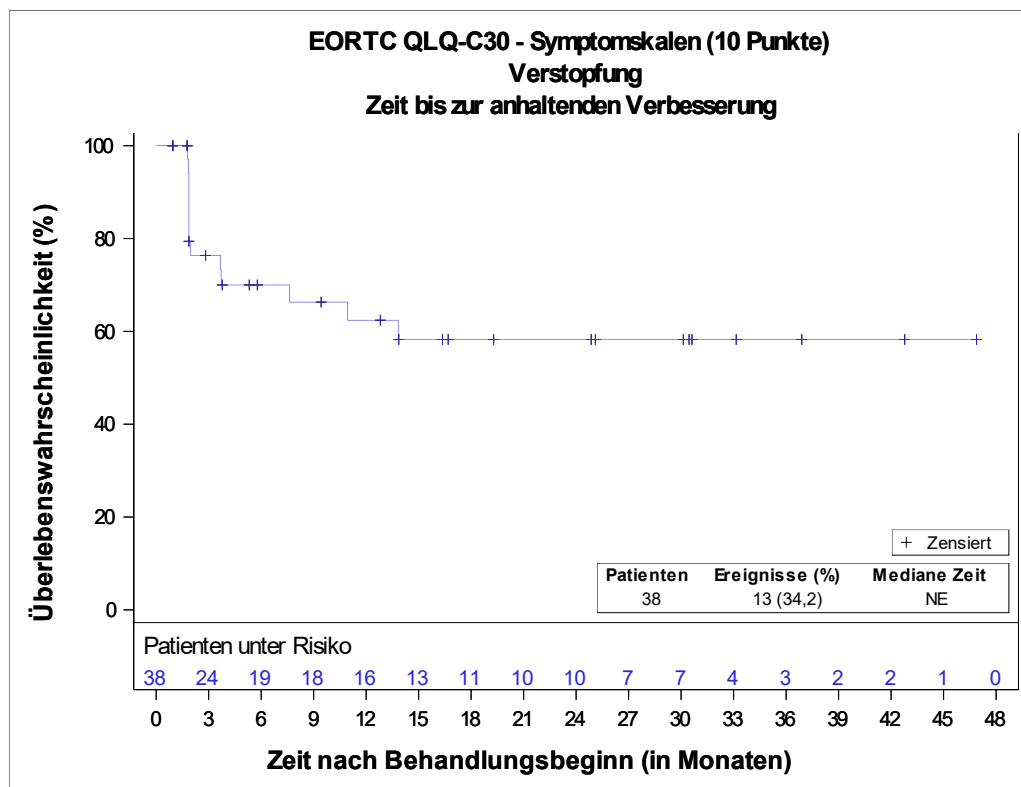
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

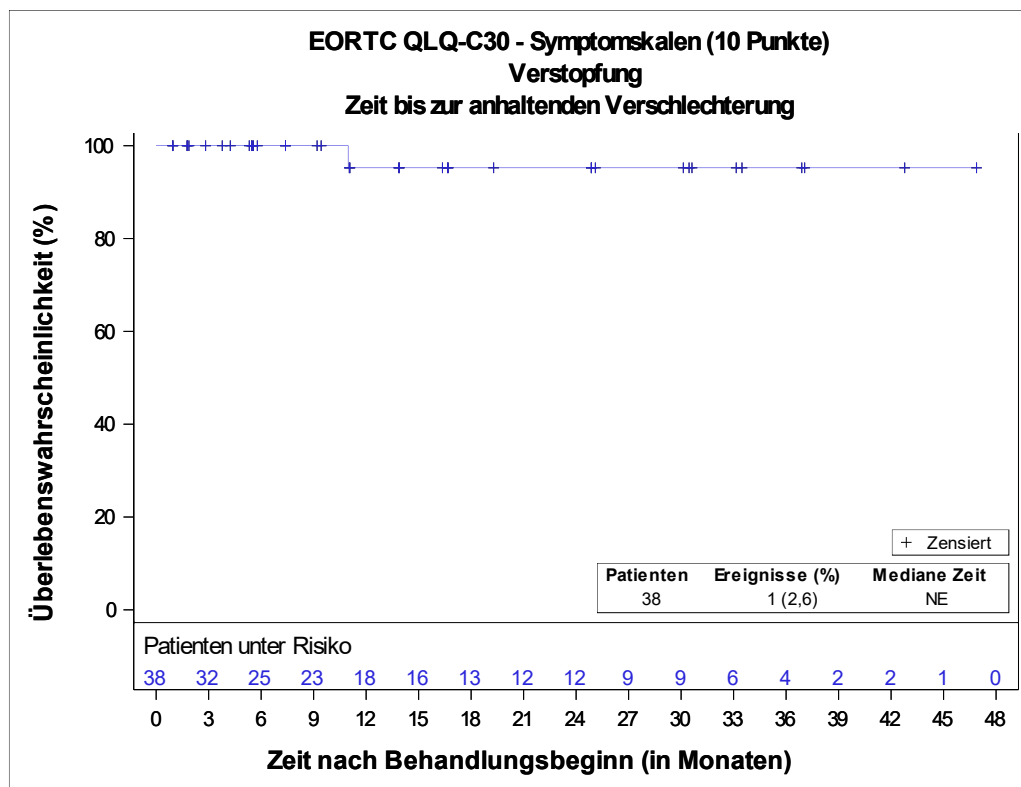
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung 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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbco_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Verstopfung		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (52,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	18 (47,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,65 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (21,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	30 (78,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [30,32; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

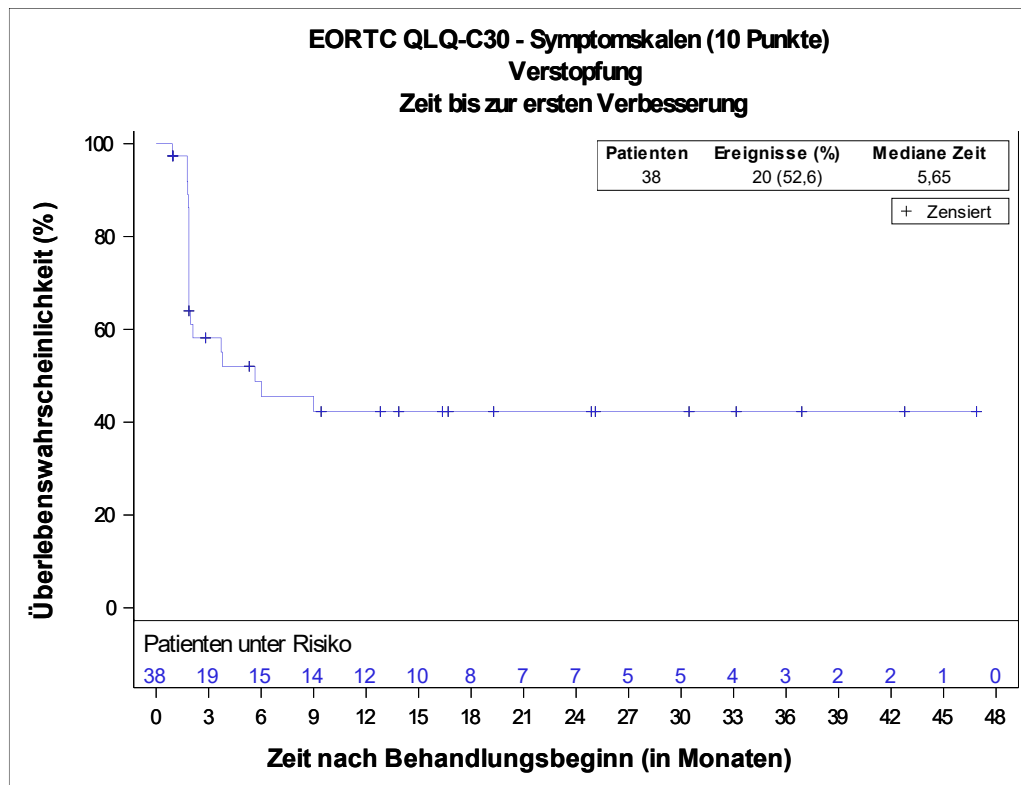
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptom scores 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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

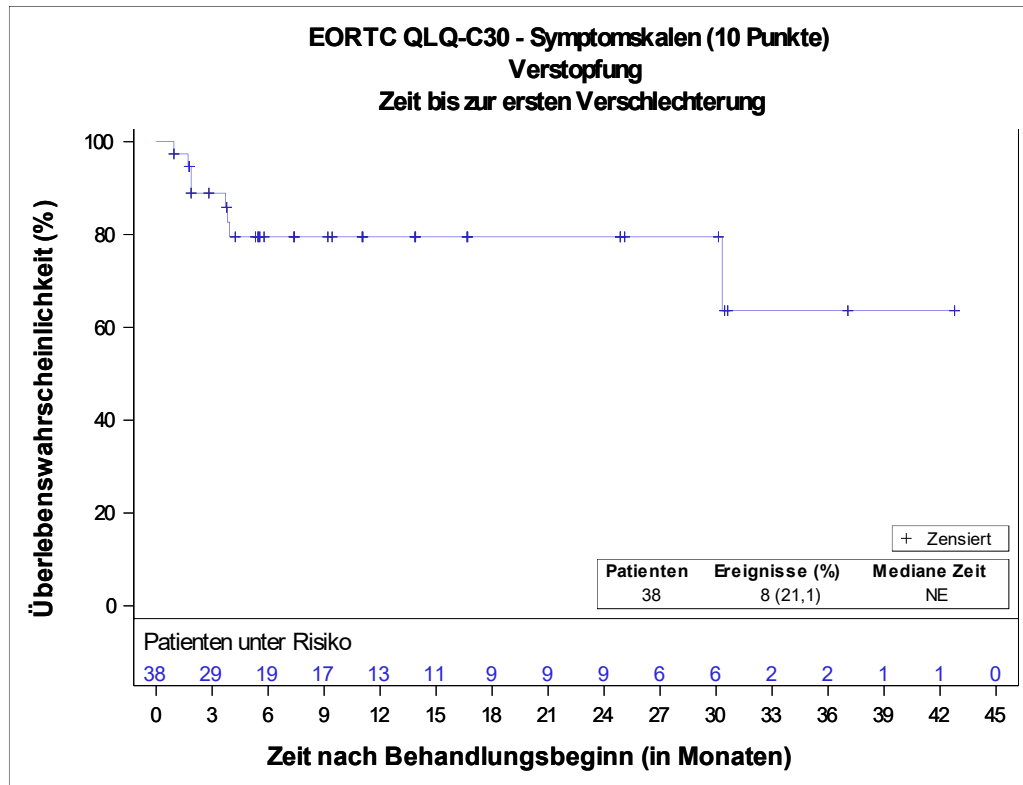
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbc0_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	13 (41,9)	15 (48,4)	3 (9,7)
Zyklus 5 Tag 1	13 (44,8)	12 (41,4)	4 (13,8)
Zyklus 7 Tag 1	12 (48,0)	12 (48,0)	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (28,6)	13 (61,9)	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	7 (33,3)	13 (61,9)	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	7 (36,8)	10 (52,6)	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	6 (40,0)	8 (53,3)	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	4 (33,3)	8 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	4 (40,0)	6 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	6 (42,9)	7 (50,0)	1 (7,1)

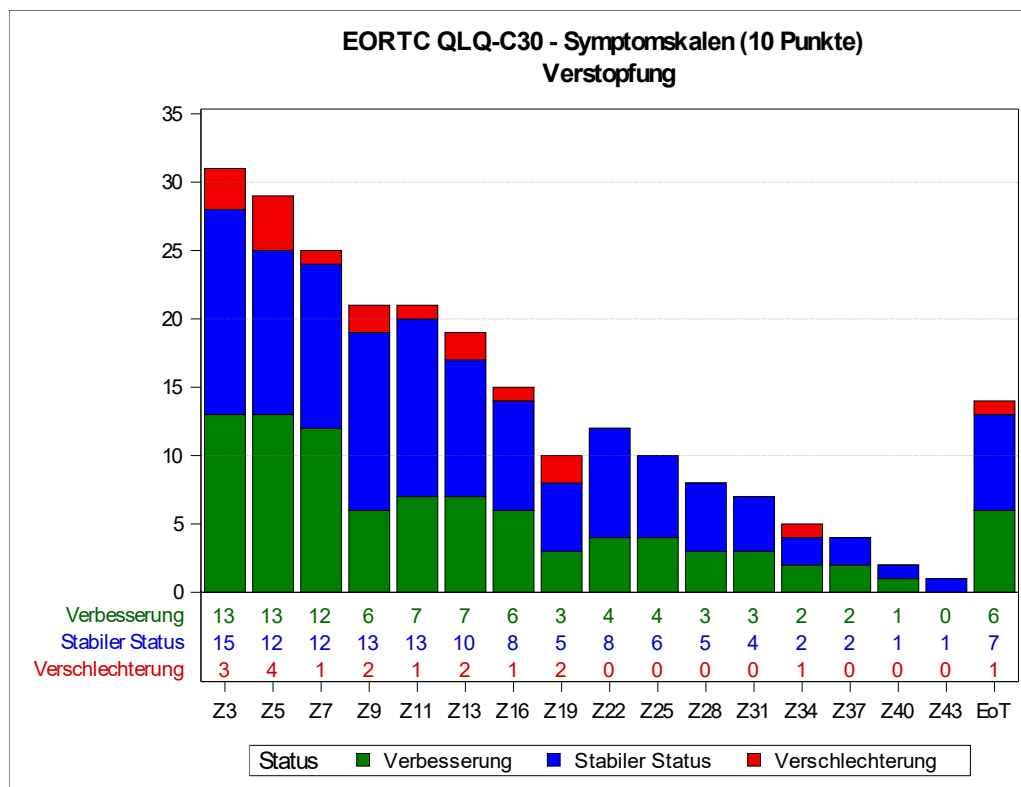
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: Minimally Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit dem Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert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

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsco_ch10p2_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscobc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

**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 - Kohorte
Tumoragnostik**

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	27,2 (29,87)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	-11,93
[95%-KI] ^c	[-18,30, -5,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-12,41
[95%-KI] ^c	[-19,00, -5,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-17,05
[95%-KI] ^c	[-24,14, -9,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-10,42
[95%-KI] ^c	[-18,15, -2,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-15,78
[95%-KI] ^c	[-23,51, -8,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-13,04
[95%-KI] ^c	[-21,18, -4,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-17,42
[95%-KI] ^c	[-26,57, -8,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-8,29
[95%-KI] ^c	[-19,51, 2,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	-16,07
[95%-KI] ^c	[-26,31, -5,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-18,29
[95%-KI] ^c	[-29,51, -7,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-17,46
[95%-KI] ^c	[-30,00, -4,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-17,36
[95%-KI] ^c	[-30,76, -3,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,71
[95%-KI] ^c	[-19,56, 12,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-15,03
[95%-KI] ^c	[-32,75, 2,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-21,63
[95%-KI] ^c	[-46,68, 3,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-18,15
[95%-KI] ^c	[-53,64, 17,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-11,31
[95%-KI] ^c	[-20,84, -1,78]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

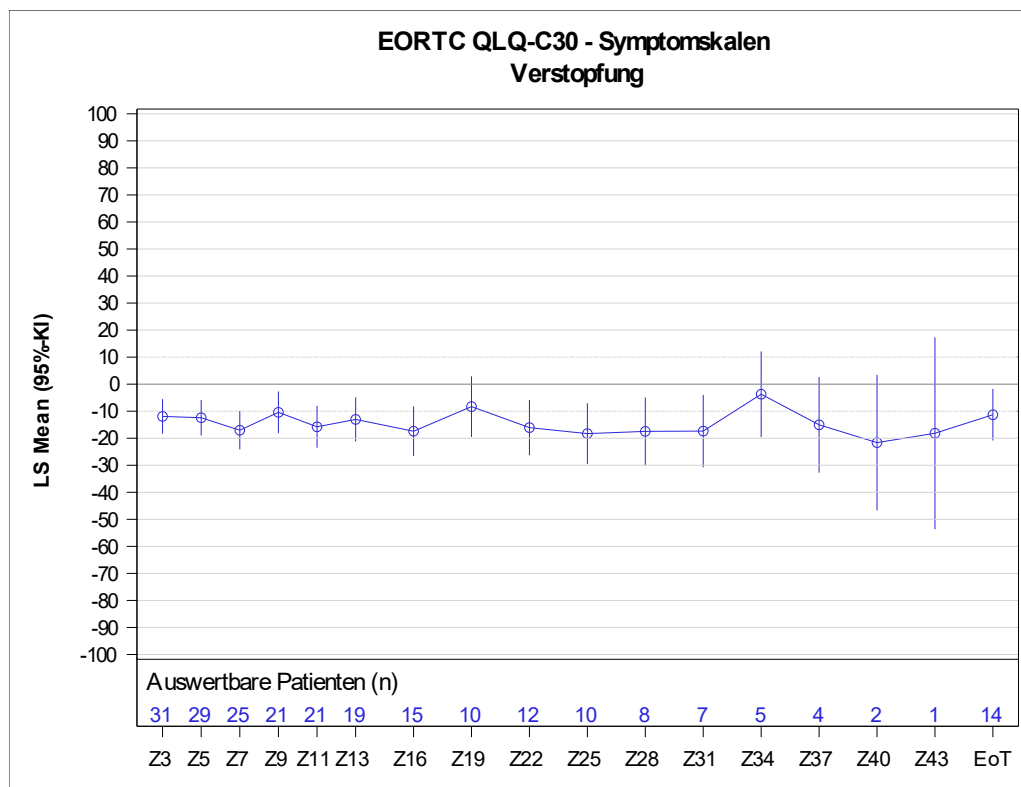
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_ta_eff.rf

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

25MAY2023 / 03:27

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



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

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

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

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	27,2 (29,87)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	11,8 (23,65)
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)	31
Mittelwert (STD)	-15,1 (29,61)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (41,9)
Stabiler Status	15 (48,4)
Verschlechterung	3 (9,7)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	11,5 (22,32)
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)	29
Mittelwert (STD)	-16,1 (32,88)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (44,8)
Stabiler Status	12 (41,4)
Verschlechterung	4 (13,8)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	6,7 (16,67)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-20,0 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (48,0)
Stabiler Status	12 (48,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	12,7 (22,30)
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)	21
Mittelwert (STD)	-11,1 (35,49)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (28,6)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	6,3 (13,41)
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)	21
Mittelwert (STD)	-12,7 (26,82)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (33,3)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	8,8 (15,08)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	4,4 (11,73)
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)	15
Mittelwert (STD)	-13,3 (24,56)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (40,0)
Stabiler Status	8 (53,3)
Verschlechterung	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	13,3 (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)	10
Mittelwert (STD)	-3,3 (24,60)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	5,6 (12,97)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	-11,1 (16,41)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	8 (66,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
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
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-13,3 (17,21)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (40,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 28 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 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-12,5 (17,25)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)	-14,3 (17,82)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (42,9)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 34 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 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (27,89)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (40,0)
Stabiler Status	2 (40,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 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 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-16,7 (19,25)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	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)	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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
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 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	14,3 (28,39)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-21,4 (36,06)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumagnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	6 (42,9)
Stabiler Status	7 (50,0)
Verschlechterung	1 (7,1)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscosm2_ta_eff.rtf

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

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

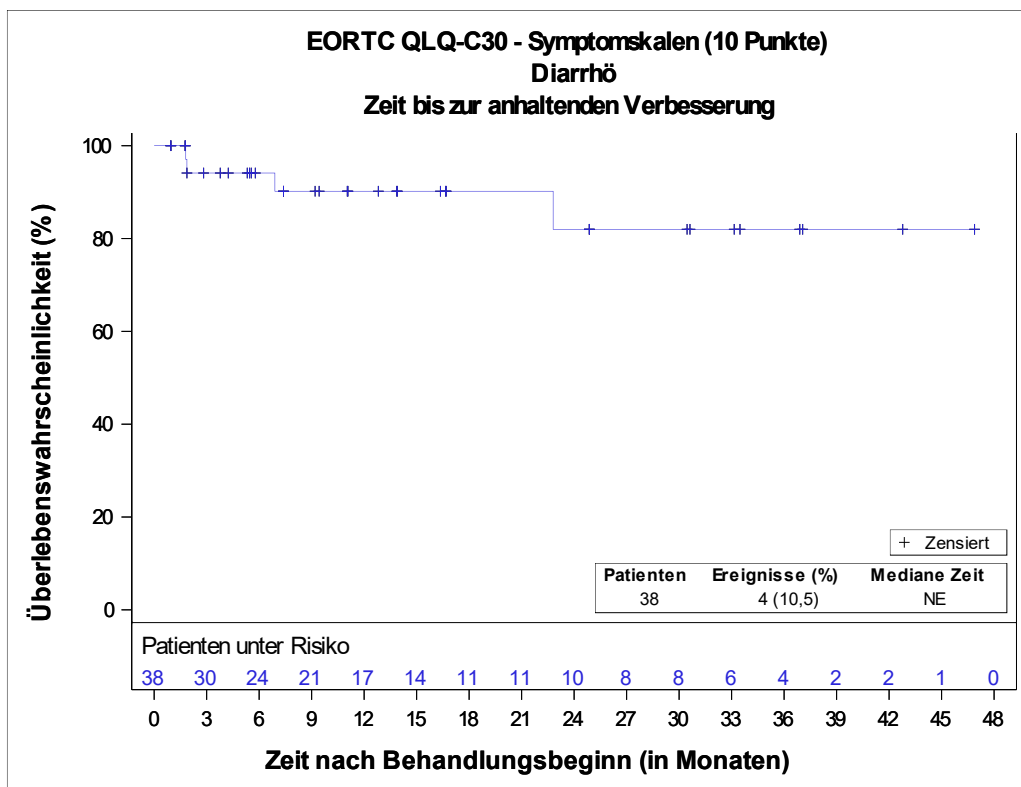
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (89,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (13,2)
Zensierte Patienten, n (%)	33 (86,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [24,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

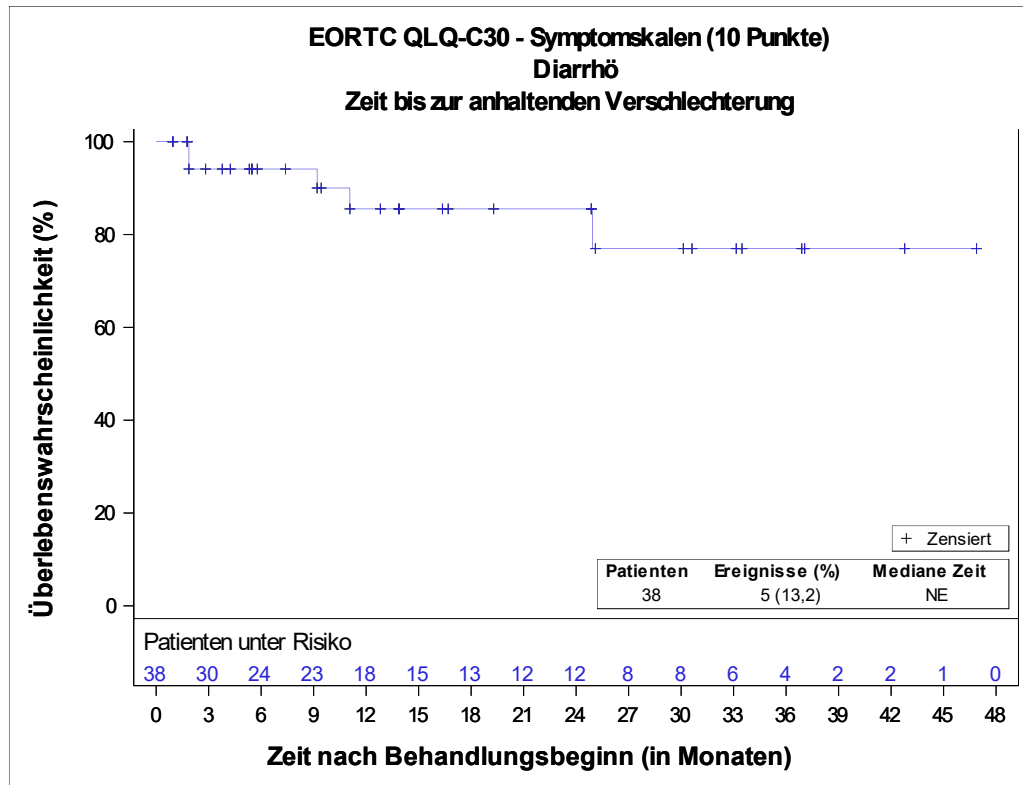
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdadi_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbdi_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	24 (63,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	21 (55,3)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (44,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,10 [3,81; 25,95]
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

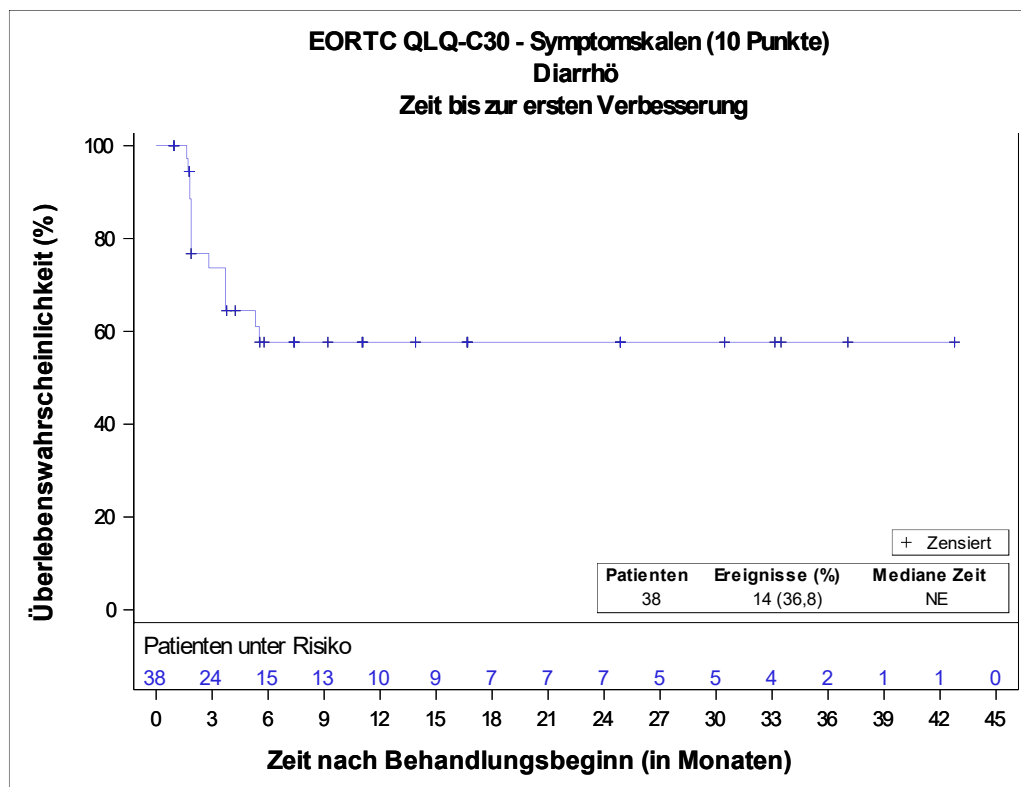
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

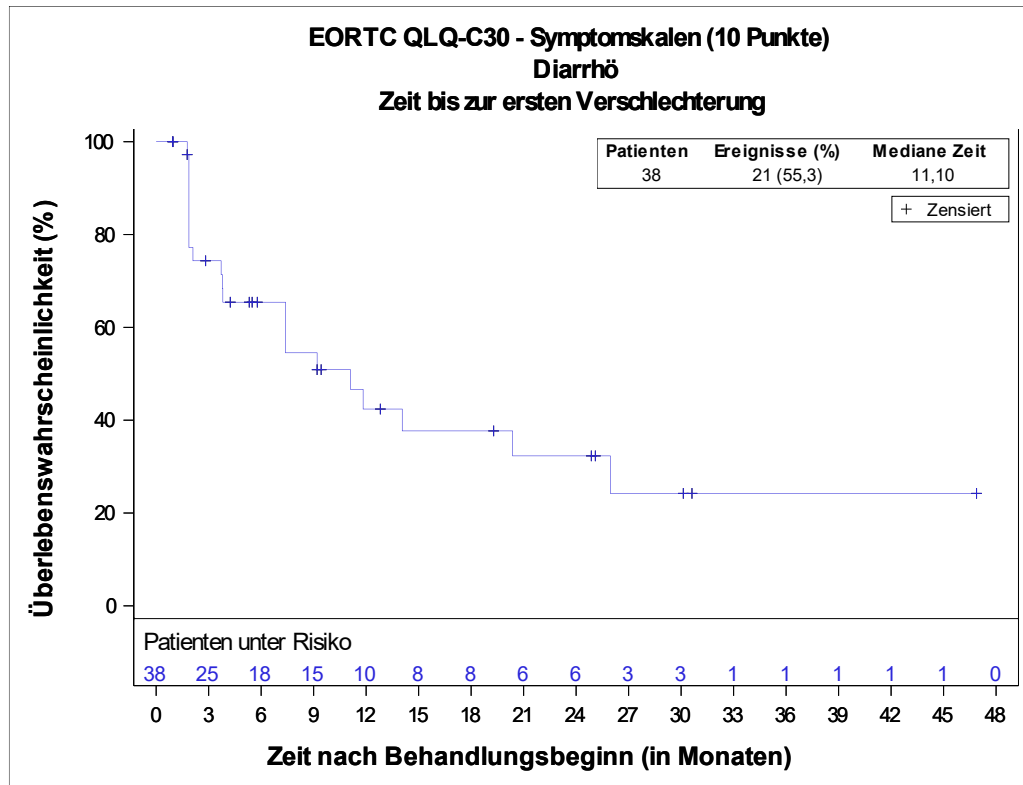
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbd_10p_1a_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	7 (22,6)	16 (51,6)	8 (25,8)
Zyklus 5 Tag 1	9 (31,0)	14 (48,3)	6 (20,7)
Zyklus 7 Tag 1	6 (24,0)	14 (56,0)	5 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	5 (23,8)	11 (52,4)	5 (23,8)
Zyklus 11 Tag 1	8 (38,1)	10 (47,6)	3 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	3 (15,8)	10 (52,6)	6 (31,6)
Zyklus 16 Tag 1	5 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (16,7)	10 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	2 (22,2)	3 (33,3)	4 (44,4)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	5 (62,5)	3 (37,5)
Visite zum Ende der Behandlung	7 (50,0)	4 (28,6)	3 (21,4)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

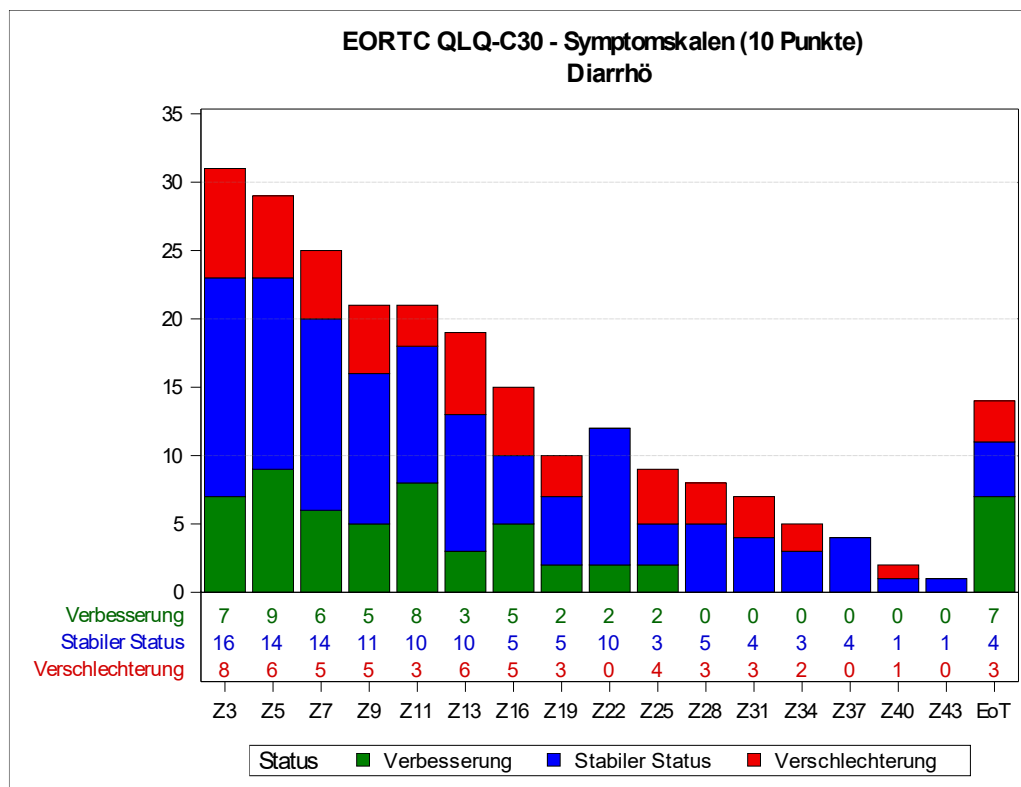
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_i_ch10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	21,9 (28,24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	3,63
[95%-KI] ^c	[-4,35, 11,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	-5,28
[95%-KI] ^c	[-13,54, 2,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	-4,43
[95%-KI] ^c	[-13,32, 4,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-4,13
[95%-KI] ^c	[-13,85, 5,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	-11,54
[95%-KI] ^c	[-21,24, -1,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	4,64
[95%-KI] ^c	[-5,56, 14,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	2,04
[95%-KI] ^c	[-9,44, 13,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,24
[95%-KI] ^c	[-7,82, 20,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-6,91

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
[95%-KI] ^c	[-19,75, 5,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,69
[95%-KI] ^c	[-11,13, 18,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	6,98
[95%-KI] ^c	[-8,75, 22,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	10,15
[95%-KI] ^c	[-6,65, 26,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	8,46
[95%-KI] ^c	[-11,42, 28,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-8,76
[95%-KI] ^c	[-31,02, 13,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	14,39
[95%-KI] ^c	[-17,03, 45,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,68
[95%-KI] ^c	[-33,78, 55,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	0,63
[95%-KI] ^c	[-11,39, 12,65]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

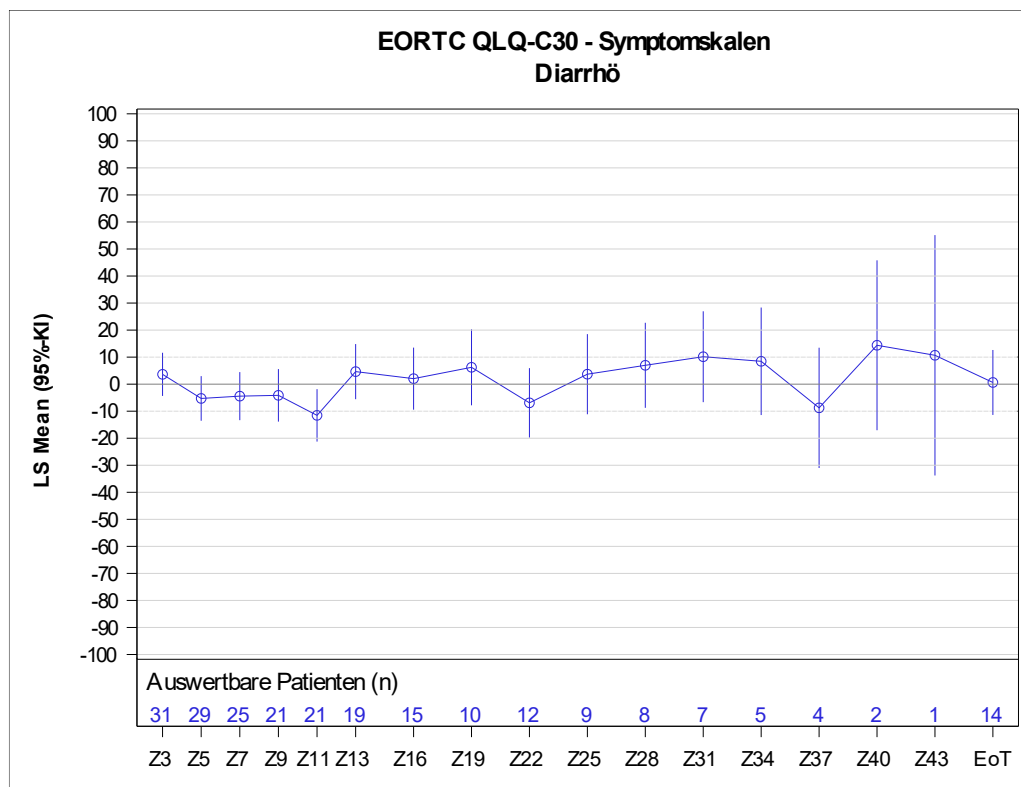
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	21,9 (28,24)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	23,7 (30,05)
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)	31
Mittelwert (STD)	2,2 (29,73)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	7 (22,6)
Stabiler Status	16 (51,6)
Verschlechterung	8 (25,8)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	13,8 (18,93)
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)	29
Mittelwert (STD)	-3,4 (28,65)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (31,0)
Stabiler Status	14 (48,3)
Verschlechterung	6 (20,7)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	14,7 (19,44)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	-2,7 (31,80)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (24,0)
Stabiler Status	14 (56,0)
Verschlechterung	5 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	14,3 (16,90)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	5 (23,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	7,9 (14,55)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	-11,1 (30,43)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	24,6 (21,78)
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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	3,5 (26,98)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (15,8)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	6 (31,6)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	22,2 (29,99)
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)	15
Mittelwert (STD)	0,0 (43,64)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 66,7)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (33,3)
Stabiler Status	5 (33,3)
Verschlechterung	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	26,7 (37,84)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-66,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	3,3 (50,80)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (20,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	13,9 (22,29)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	-11,1 (29,59)
Median (min; max)	0,0 (-100,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (16,7)
Stabiler Status	10 (83,3)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	22,2 (23,57)
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)	9
Mittelwert (STD)	7,4 (27,78)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	3 (33,3)
Verschlechterung	4 (44,4)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	25,0 (23,57)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 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
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	5 (62,5)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	28,6 (23,00)
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)	14,3 (17,82)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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 (57,1)
Verschlechterung	3 (42,9)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	26,7 (14,91)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	33,3-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	13,3 (18,26)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 37 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 37 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 40 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 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)
Post Year 2 Visite 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, Post Year 2 Visite 1	
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
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	2 (50,0)
Post Year 2 Visite 2	
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, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (33,33)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (33,3)
Stabiler Status	1 (33,3)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
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)	3
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)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	23,8 (24,21)
Median (min; max)	33,3 (0,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-11,9 (30,96)
Median (min; max)	-16,7 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-0,0
Status^c, n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	7 (50,0)
Stabiler Status	4 (28,6)
Verschlechterung	3 (21,4)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdism2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

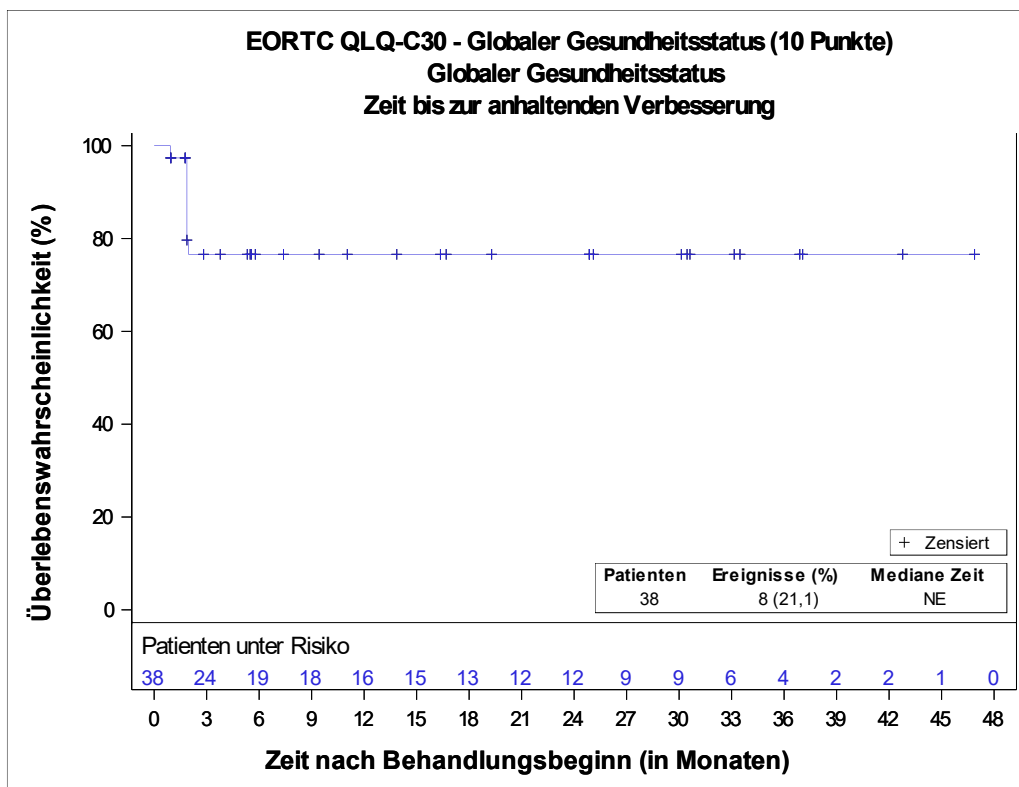
Anhang 4-M1.7: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (21,1)
Zensierte Patienten, n (%)	30 (78,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	38 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdq12_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

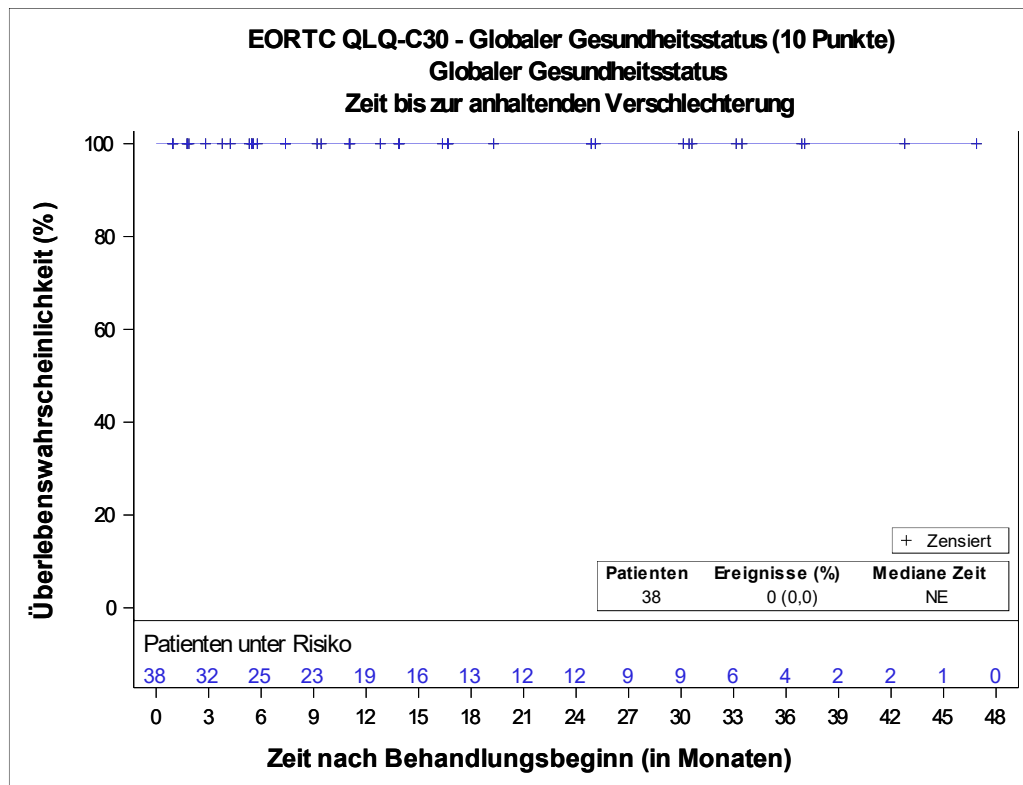
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaql2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_ta_eff.rtf

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

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

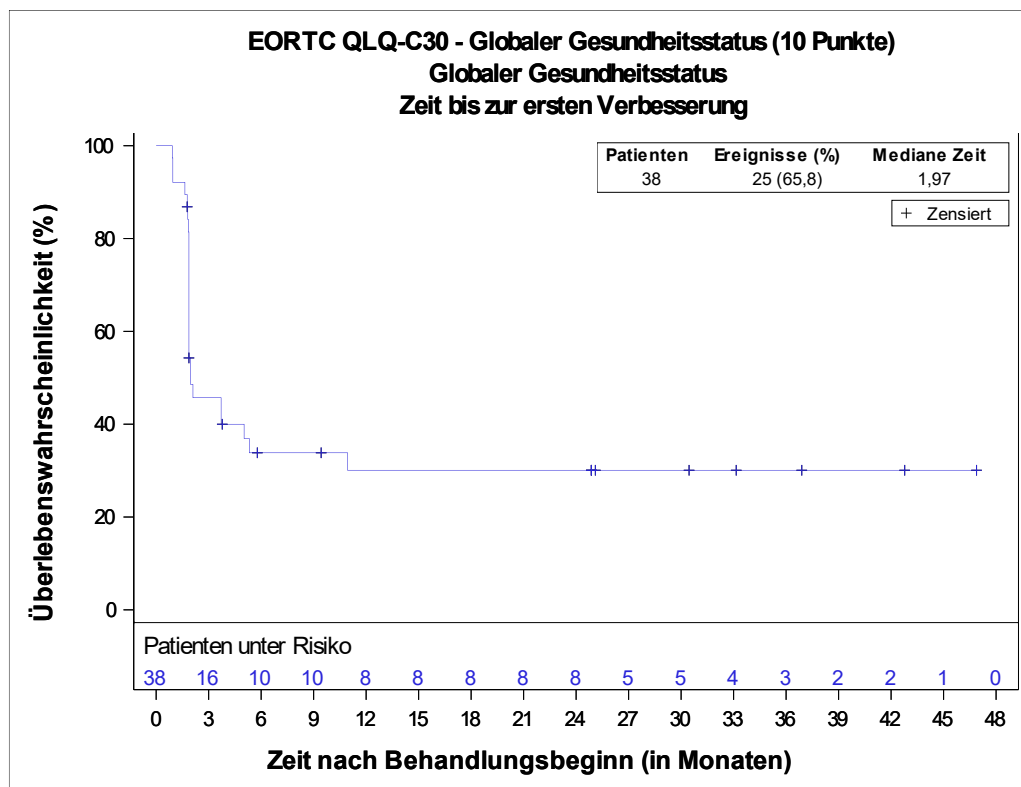
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (65,8)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (34,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; 5,32]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (23,7)
Zensierte Patienten, n (%)	29 (76,3)
Mediane Zeit bis zur ersten 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfql2_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

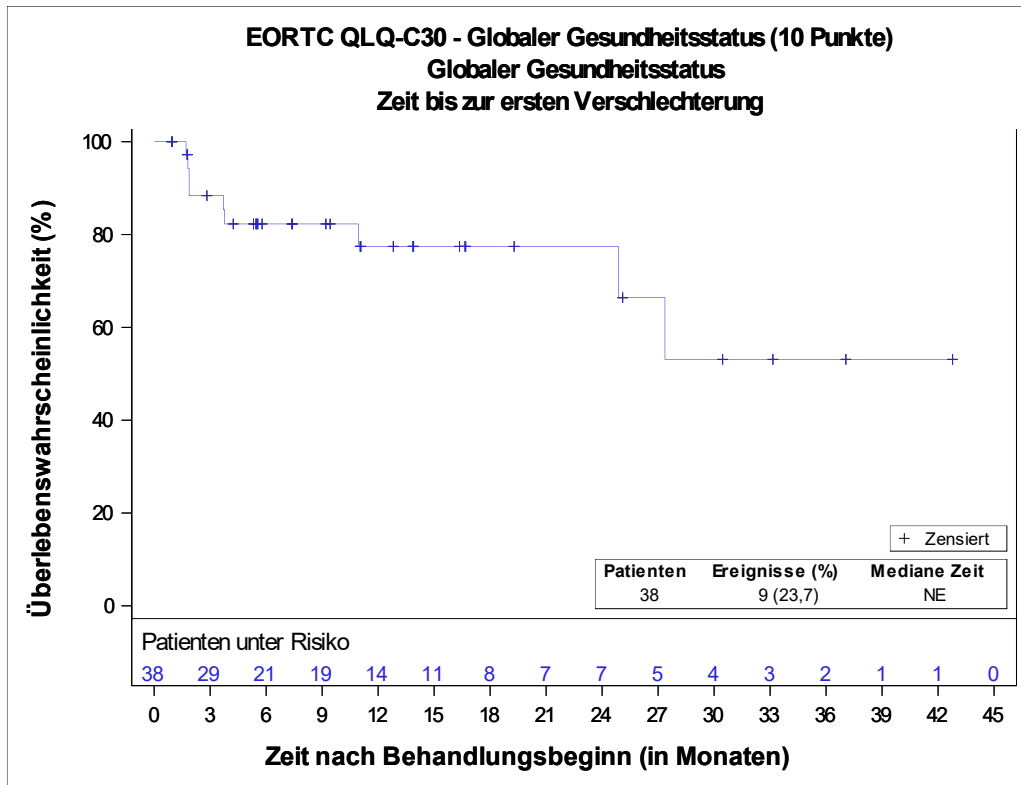
Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set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



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfaql2_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbql2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	18 (58,1)	9 (29,0)	4 (12,9)
Zyklus 5 Tag 1	15 (51,7)	11 (37,9)	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	12 (48,0)	11 (44,0)	2 (8,0)
Zyklus 9 Tag 1	8 (38,1)	11 (52,4)	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	9 (42,9)	10 (47,6)	2 (9,5)
Zyklus 13 Tag 1	8 (42,1)	9 (47,4)	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	5 (33,3)	7 (46,7)	3 (20,0)
Zyklus 19 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (25,0)	6 (50,0)	3 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)
Visite zum Ende der Behandlung	6 (42,9)	7 (50,0)	1 (7,1)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

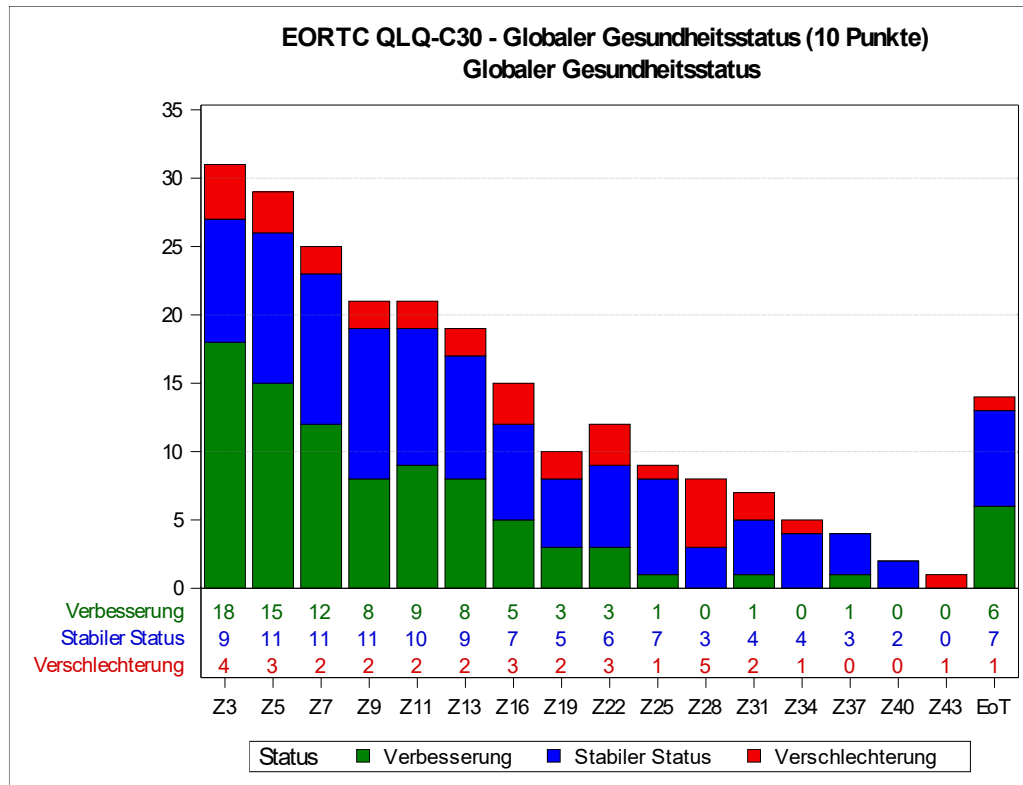
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqql2_ch10p2_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqql2bc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	57,2 (24,75)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	11,85
[95%-KI] ^c	[5,80, 17,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	15,48
[95%-KI] ^c	[9,23, 21,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	15,15
[95%-KI] ^c	[8,43, 21,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	12,51
[95%-KI] ^c	[5,20, 19,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	14,89
[95%-KI] ^c	[7,58, 22,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	12,57
[95%-KI] ^c	[4,88, 20,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	5,31
[95%-KI] ^c	[-3,35, 13,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,22
[95%-KI] ^c	[-5,38, 15,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	2,05
[95%-KI] ^c	[-7,66, 11,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	5,47
[95%-KI] ^c	[-5,75, 16,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-2,64
[95%-KI] ^c	[-14,55, 9,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	7,93
[95%-KI] ^c	[-4,80, 20,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	2,76
[95%-KI] ^c	[-12,24, 17,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,61
[95%-KI] ^c	[-10,15, 23,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,69
[95%-KI] ^c	[-17,02, 30,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	7,03
[95%-KI] ^c	[-26,65, 40,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	5,83
[95%-KI] ^c	[-3,18, 14,83]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

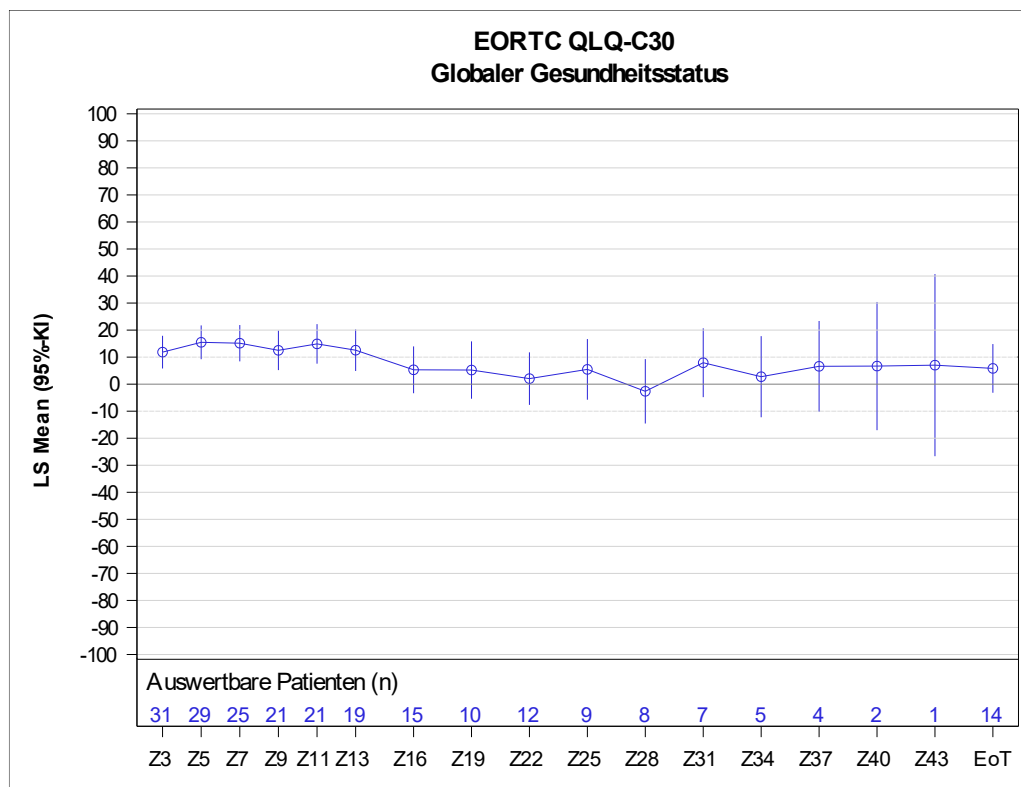
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqql2rm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	57,2 (24,75)
Median (min; max)	50,0 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	41,7-75,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	75,0 (16,24)
Median (min; max)	75,0 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	16,1 (24,81)
Median (min; max)	16,7 (-41,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	18 (58,1)
Stabiler Status	9 (29,0)
Verschlechterung	4 (12,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	78,7 (16,15)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	19,5 (27,21)
Median (min; max)	16,7 (-16,7; 75,0)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	15 (51,7)
Stabiler Status	11 (37,9)
Verschlechterung	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	78,7 (18,65)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	18,7 (28,19)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-41,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (48,0)
Stabiler Status	11 (44,0)
Verschlechterung	2 (8,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	77,8 (17,94)
Median (min; max)	83,3 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	12,3 (27,59)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	80,2 (13,30)
Median (min; max)	75,0 (58,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	14,7 (24,85)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	0,0-41,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	9 (42,9)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	78,1 (18,26)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	11,8 (21,57)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 58,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (42,1)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	71,7 (22,89)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	2,8 (21,28)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (33,3)
Stabiler Status	7 (46,7)
Verschlechterung	3 (20,0)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	71,7 (21,23)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	2,5 (18,86)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	70,1 (20,86)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-87,5
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	-4,2 (17,94)
Median (min; max)	-8,3 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-12,5-12,5
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	3 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	74,1 (16,37)
Median (min; max)	66,7 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-1,9 (12,34)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	7 (77,8)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	66,7 (21,36)
Median (min; max)	62,5 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	54,2-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-11,5 (14,73)
Median (min; max)	-16,7 (-25,0; 8,3)
Q1-Q3	-25,0-4,2
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	5 (62,5)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	77,4 (22,93)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	-1,2 (12,20)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-8,3
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)	5
Mittelwert (STD)	70,0 (27,39)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-1,7 (9,13)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	72,9 (18,48)
Median (min; max)	75,0 (50,0; 91,7)
Q1-Q3	58,3-87,5
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	4,2 (10,76)
Median (min; max)	4,2 (-8,3; 16,7)
Q1-Q3	-4,2-12,5
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	75,0 (23,57)
Median (min; max)	75,0 (58,3; 91,7)
Q1-Q3	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	0,0 (11,79)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)
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)	-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)	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, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-6,3 (12,50)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 0,0)
Q1-Q3	-12,5-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	86,1 (4,81)
Median (min; max)	83,3 (83,3; 91,7)
Q1-Q3	83,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-11,1 (4,81)
Median (min; max)	-8,3 (-16,7; -8,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Q1-Q3	-16,7--8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	94,4 (9,62)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
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)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	67,9 (20,89)
Median (min; max)	70,8 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-83,3
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	12,5 (22,59)
Median (min; max)	8,3 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-25,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (42,9)
Stabiler Status	7 (50,0)
Verschlechterung	1 (7,1)
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert (n) als Nenner berechnet.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2sm2_ta_eff.rtf

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

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

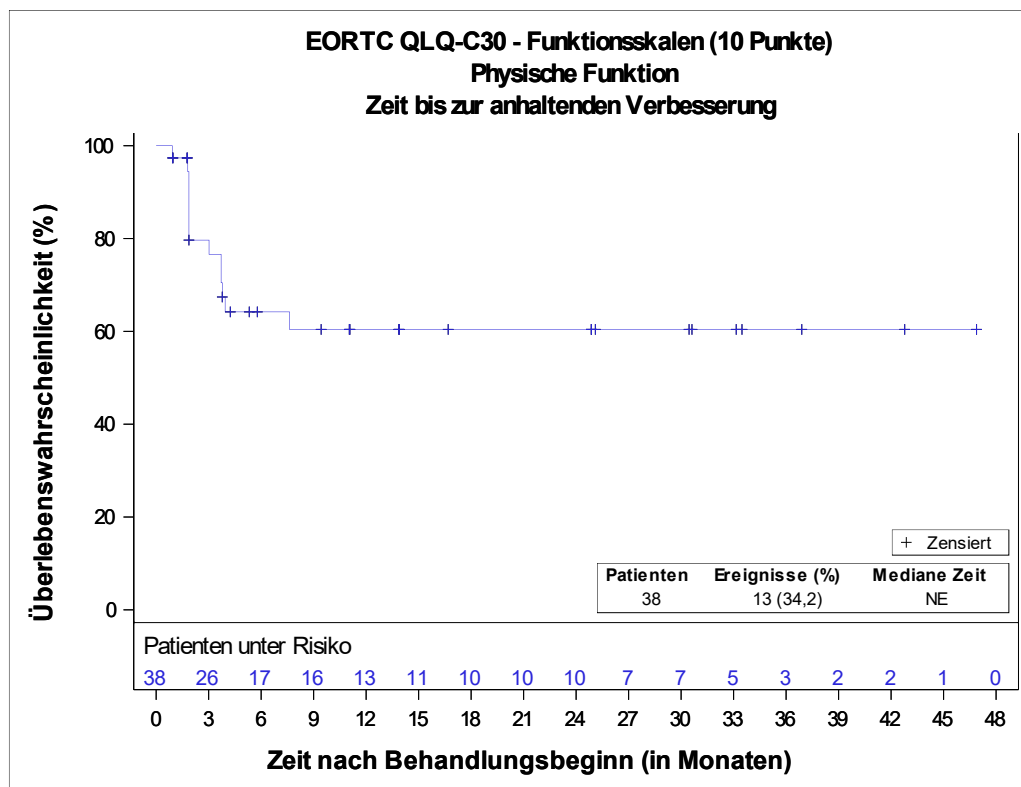
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (34,2)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (65,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,78; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (2,6)
Zensierte Patienten, n (%)	37 (97,4)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdpf2_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

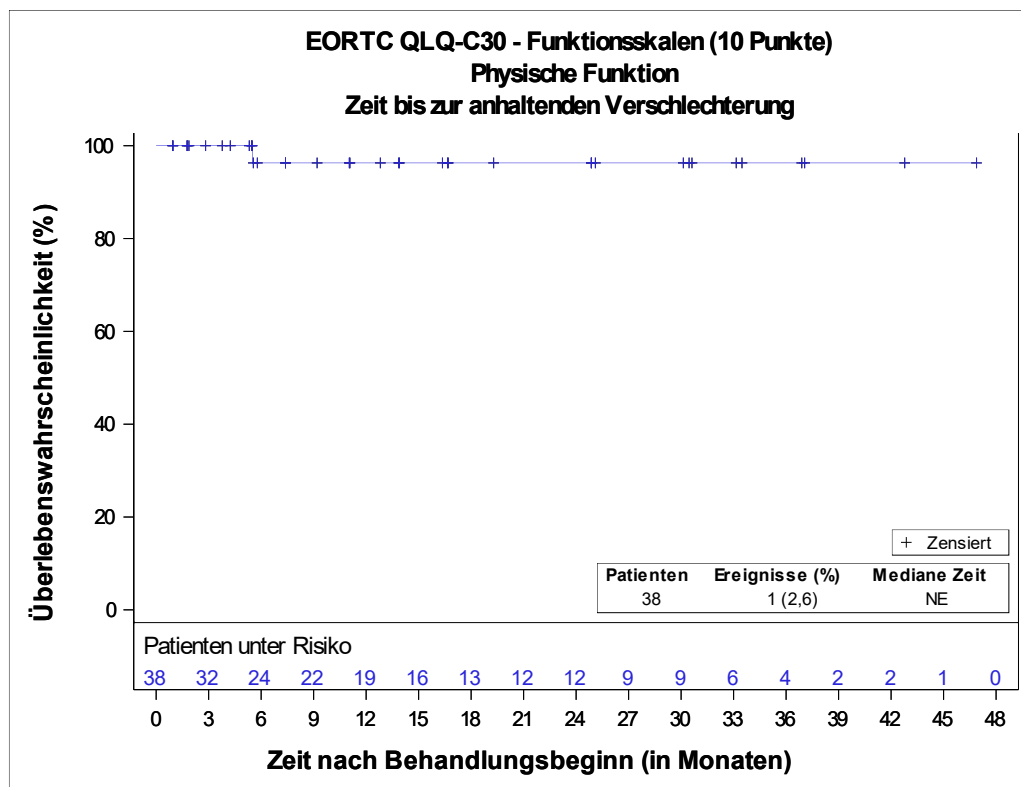
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaj2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_ta_eff.rtf

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

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

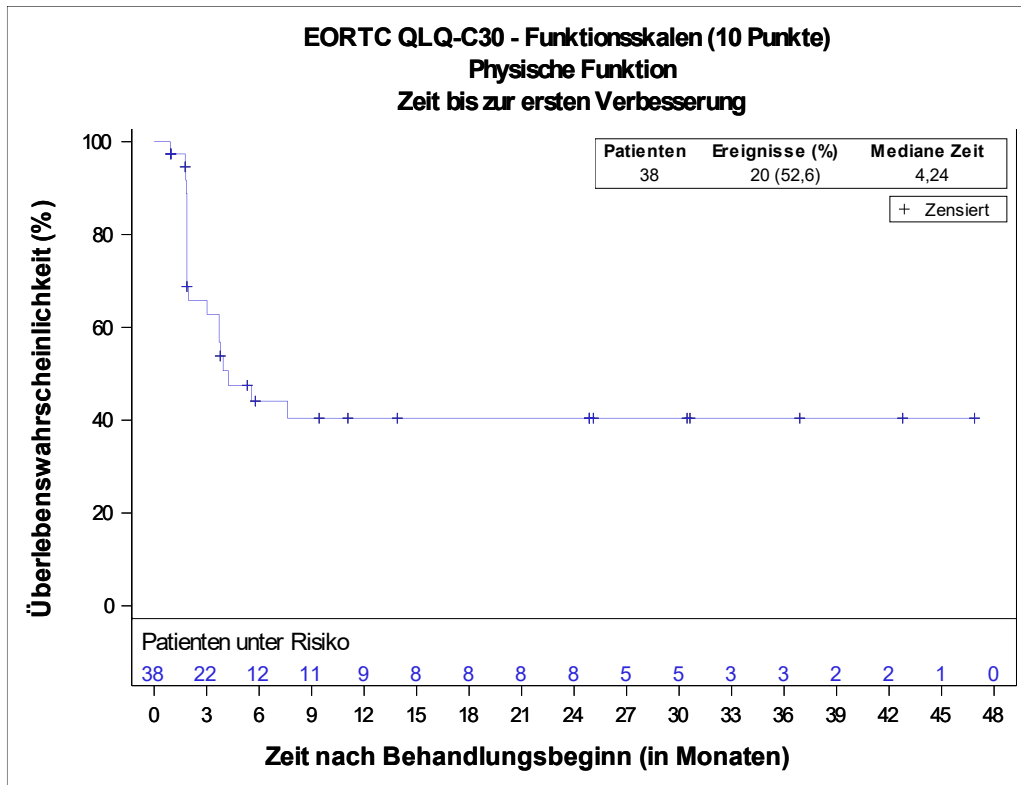
25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (47,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,24 [1,97; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (68,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfpf2_10p_ta_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:27

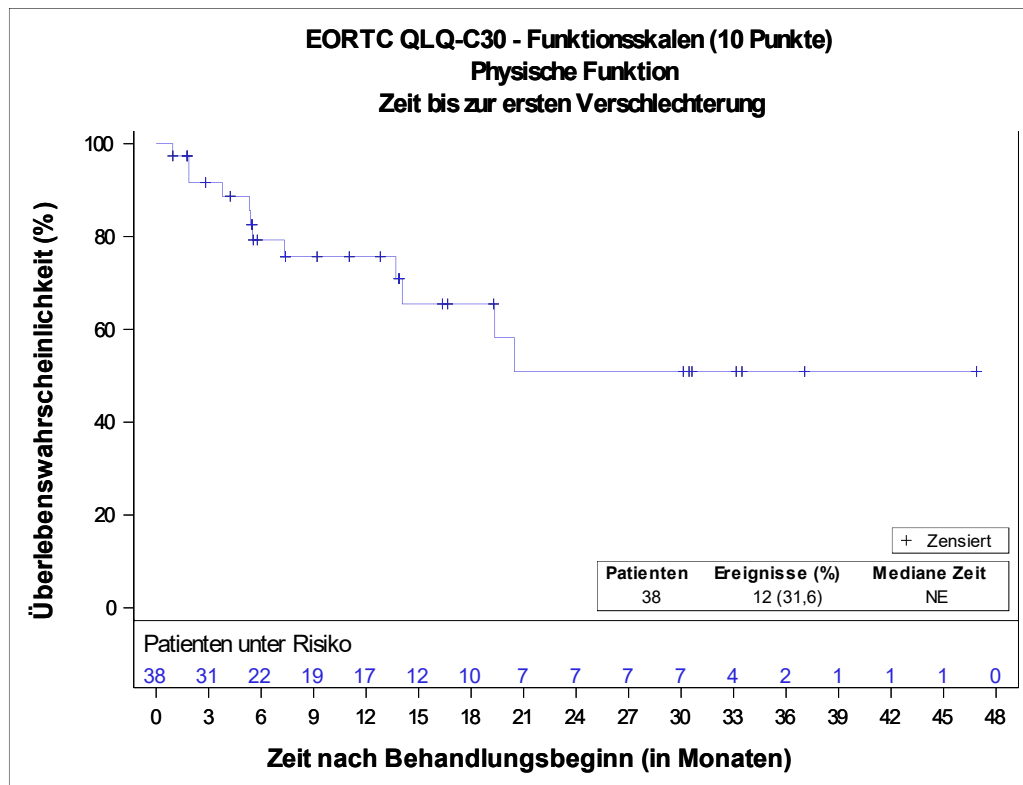
Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die physische Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfapj2_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbpf2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	13 (41,9)	16 (51,6)	2 (6,5)
Zyklus 5 Tag 1	14 (48,3)	15 (51,7)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	12 (48,0)	12 (48,0)	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	8 (38,1)	11 (52,4)	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	8 (38,1)	13 (61,9)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	9 (47,4)	9 (47,4)	1 (5,3)
Zyklus 16 Tag 1	4 (26,7)	9 (60,0)	2 (13,3)
Zyklus 19 Tag 1	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	1 (10,0)	8 (80,0)	1 (10,0)
Zyklus 28 Tag 1	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Visite zum Ende der Behandlung	5 (35,7)	7 (50,0)	2 (14,3)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

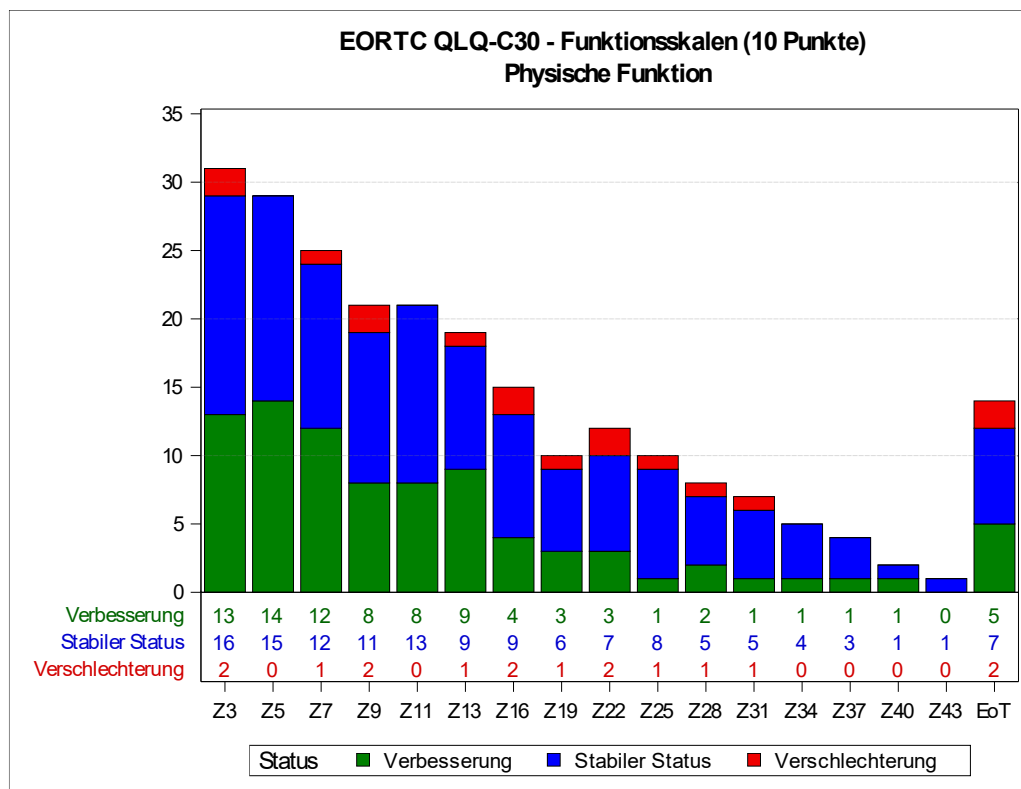
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	73,3 (22,89)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	6,17
[95%-KI] ^c	[2,58, 9,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	11,12
[95%-KI] ^c	[7,42, 14,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	9,49
[95%-KI] ^c	[5,51, 13,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	7,60
[95%-KI] ^c	[3,26, 11,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	9,65
[95%-KI] ^c	[5,31, 13,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	9,17
[95%-KI] ^c	[4,62, 13,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	6,64
[95%-KI] ^c	[1,51, 11,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	4,98
[95%-KI] ^c	[-1,30, 11,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	7,06
[95%-KI] ^c	[1,32, 12,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,07
[95%-KI] ^c	[-0,26, 12,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	8,30
[95%-KI] ^c	[1,24, 15,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	6,99
[95%-KI] ^c	[-0,55, 14,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	8,13
[95%-KI] ^c	[-0,76, 17,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,71
[95%-KI] ^c	[-3,23, 16,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,37
[95%-KI] ^c	[-5,67, 22,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,79
[95%-KI] ^c	[-9,12, 30,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	2,92
[95%-KI] ^c	[-2,41, 8,25]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

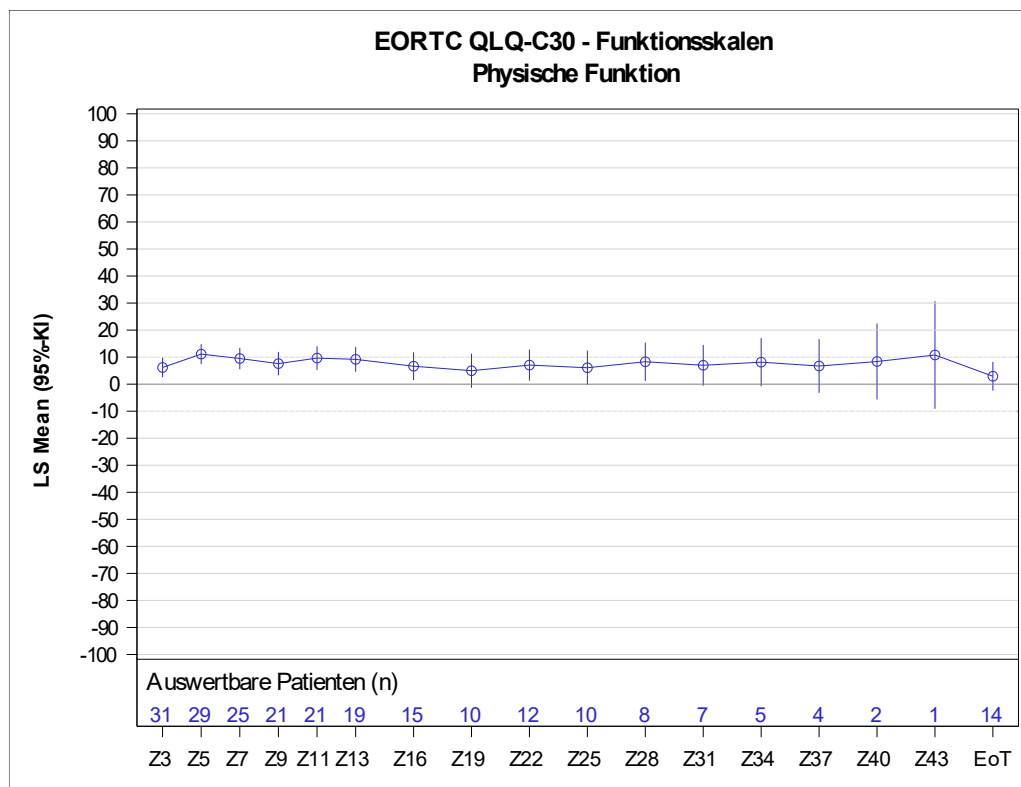
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2rm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfpf2lp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	73,3 (22,89)
Median (min; max)	80,0 (20,0; 100,0)
Q1-Q3	60,0-86,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	83,4 (16,04)
Median (min; max)	86,7 (46,7; 100,0)
Q1-Q3	73,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	9,7 (14,59)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 40,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	13 (41,9)
Stabiler Status	16 (51,6)
Verschlechterung	2 (6,5)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	89,7 (12,80)
Median (min; max)	93,3 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	13,1 (16,47)
Median (min; max)	6,7 (-6,7; 60,0)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	14 (48,3)
Stabiler Status	15 (51,7)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	88,3 (13,51)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	11,2 (17,07)
Median (min; max)	6,7 (-20,0; 60,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (48,0)
Stabiler Status	12 (48,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	88,6 (12,32)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	6,7 (16,06)
Median (min; max)	6,7 (-40,0; 40,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	90,5 (10,24)
Median (min; max)	93,3 (60,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	8,9 (12,53)
Median (min; max)	6,7 (-6,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	89,1 (11,16)
Median (min; max)	86,7 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	9,5 (13,02)
Median (min; max)	6,7 (-13,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (47,4)
Stabiler Status	9 (47,4)
Verschlechterung	1 (5,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	87,6 (13,77)
Median (min; max)	86,7 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	5,8 (15,09)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 46,7)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	4 (26,7)
Stabiler Status	9 (60,0)
Verschlechterung	2 (13,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	86,0 (14,56)
Median (min; max)	86,7 (53,3; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	4,0 (10,04)
Median (min; max)	3,3 (-13,3; 20,0)
Q1-Q3	0,0-13,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	89,4 (10,43)
Median (min; max)	93,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-96,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	4,4 (15,91)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 40,0)
Q1-Q3	-6,7-10,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	7 (58,3)
Verschlechterung	2 (16,7)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	91,3 (8,34)
Median (min; max)	90,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,0 (10,42)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 20,0)
Q1-Q3	-6,7-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	8 (80,0)
Verschlechterung	1 (10,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	93,3 (7,97)
Median (min; max)	96,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	2,5 (12,31)
Median (min; max)	3,3 (-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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	91,4 (9,20)
Median (min; max)	93,3 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	1,9 (8,36)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-13,3; 13,3)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (14,3)
Stabiler Status	5 (71,4)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	90,7 (8,94)
Median (min; max)	86,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	5,3 (5,58)
Median (min; max)	6,7 (0,0; 13,3)
Q1-Q3	0,0-6,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	88,3 (10,00)
Median (min; max)	86,7 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-96,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	5,0 (6,38)
Median (min; max)	3,3 (0,0; 13,3)
Q1-Q3	0,0-10,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	90,0 (14,14)
Median (min; max)	90,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	6,7 (9,43)
Median (min; max)	6,7 (0,0; 13,3)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Q1-Q3	0,0-13,3
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)	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)	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)	4
Mittelwert (STD)	91,7 (8,39)
Median (min; max)	93,3 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	86,7-96,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-5,0 (11,39)
Median (min; max)	-3,3 (-20,0; 6,7)
Q1-Q3	-13,3-3,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	93,3 (11,55)
Median (min; max)	100,0 (80,0; 100,0)
Q1-Q3	80,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-6,7 (11,55)
Median (min; max)	0,0 (-20,0; 0,0)
Q1-Q3	-20,0-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	93,3 (6,67)
Median (min; max)	93,3 (86,7; 100,0)
Q1-Q3	86,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-6,7 (6,67)
Median (min; max)	-6,7 (-13,3; 0,0)
Q1-Q3	-13,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	80,0 (24,25)
Median (min; max)	90,0 (40,0; 100,0)
Q1-Q3	53,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	6,7 (20,92)
Median (min; max)	6,7 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-20,0
Status^c, n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	5 (35,7)
Stabiler Status	7 (50,0)
Verschlechterung	2 (14,3)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2sm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (18,4)
Zensierte Patienten, n (%)	31 (81,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (7,9)
Zensierte Patienten, n (%)	35 (92,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [27,37; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

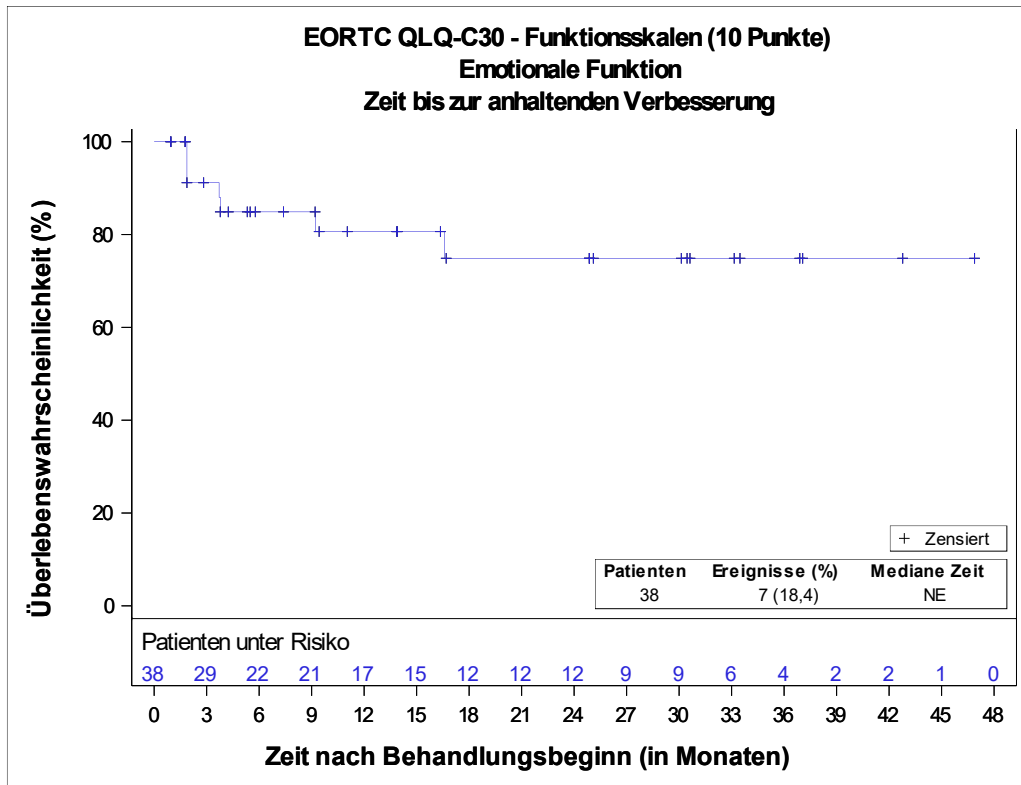
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

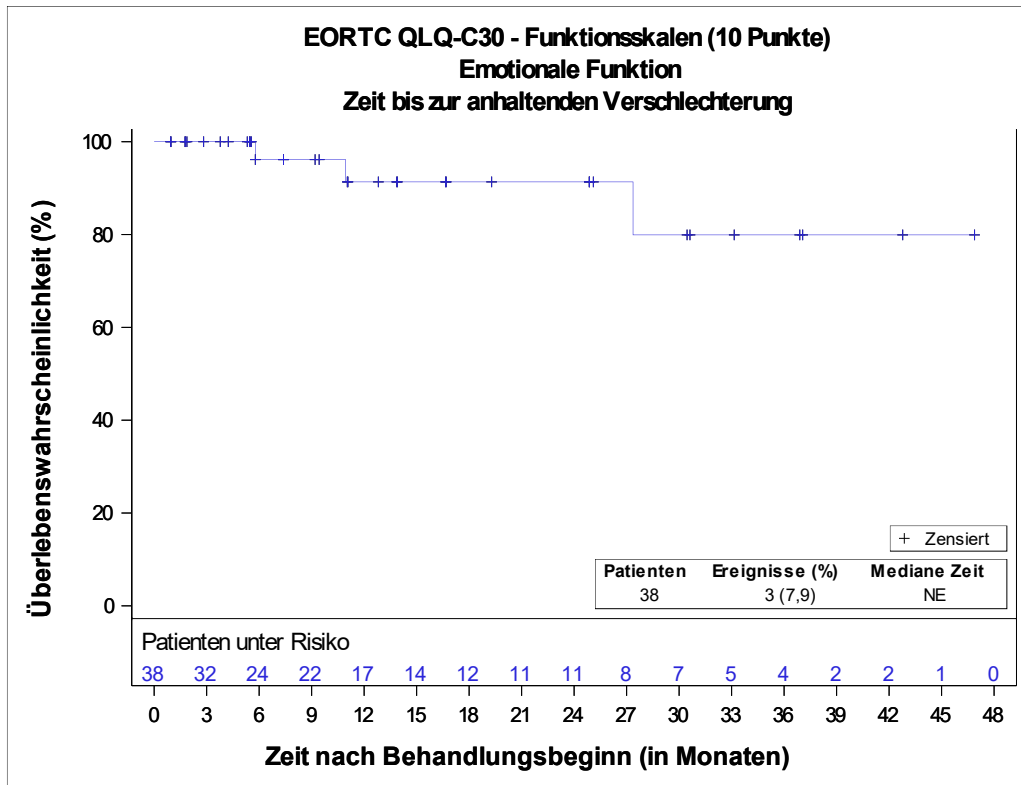
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (47,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [2,83; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (26,3)
Zensierte Patienten, n (%)	28 (73,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,38 [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

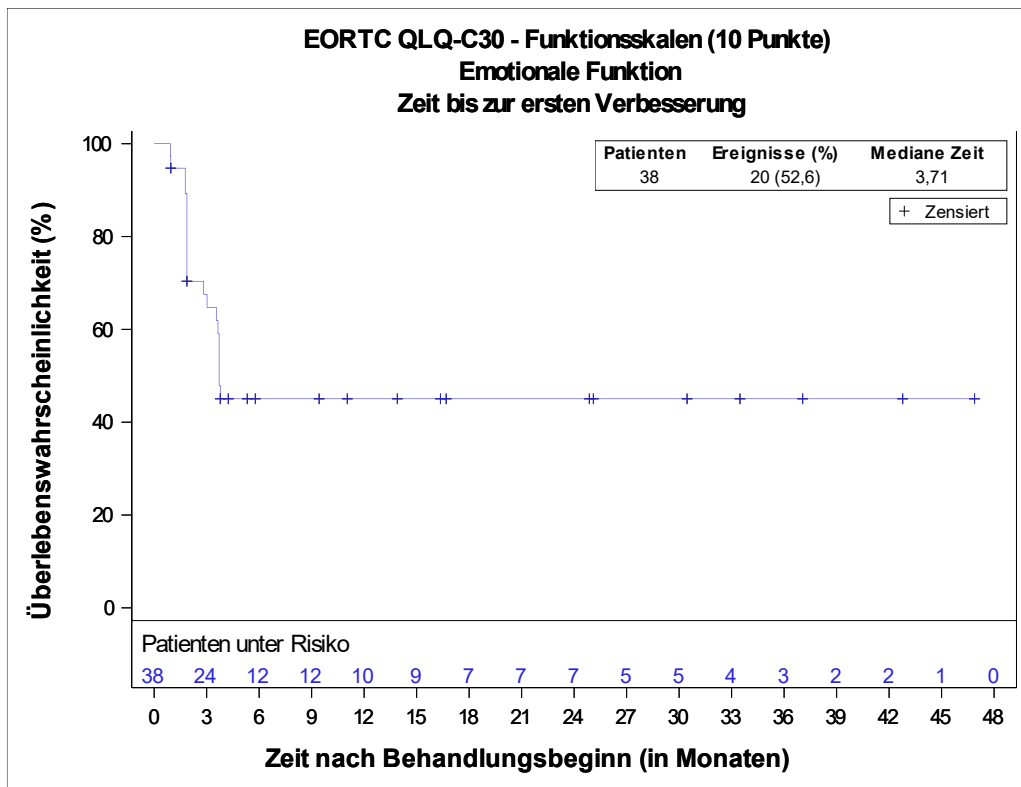
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftf_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

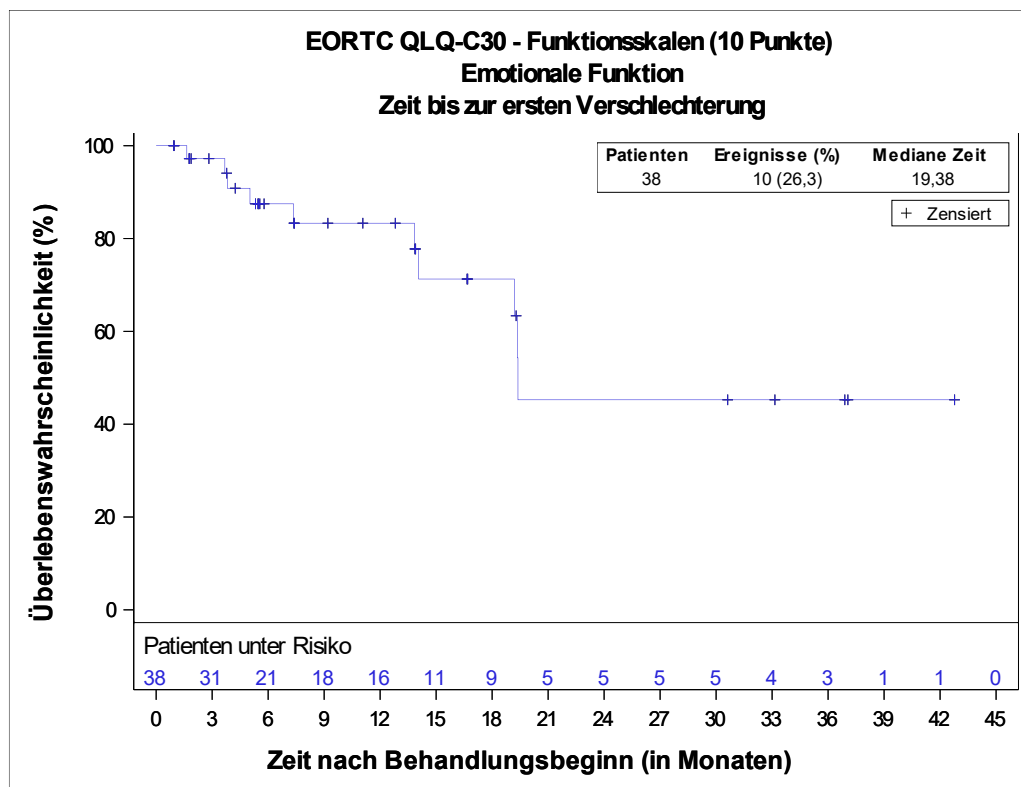
Abbildung 135: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfaef_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjtbef_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/chr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	9 (29,0)	21 (67,7)	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	15 (51,7)	11 (37,9)	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	12 (48,0)	12 (48,0)	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (28,6)	14 (66,7)	1 (4,8)
Zyklus 11 Tag 1	7 (33,3)	13 (61,9)	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	5 (26,3)	12 (63,2)	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	2 (13,3)	9 (60,0)	4 (26,7)
Zyklus 19 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	5 (41,7)	3 (25,0)	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 28 Tag 1	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
Visite zum Ende der Behandlung	5 (35,7)	8 (57,1)	1 (7,1)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

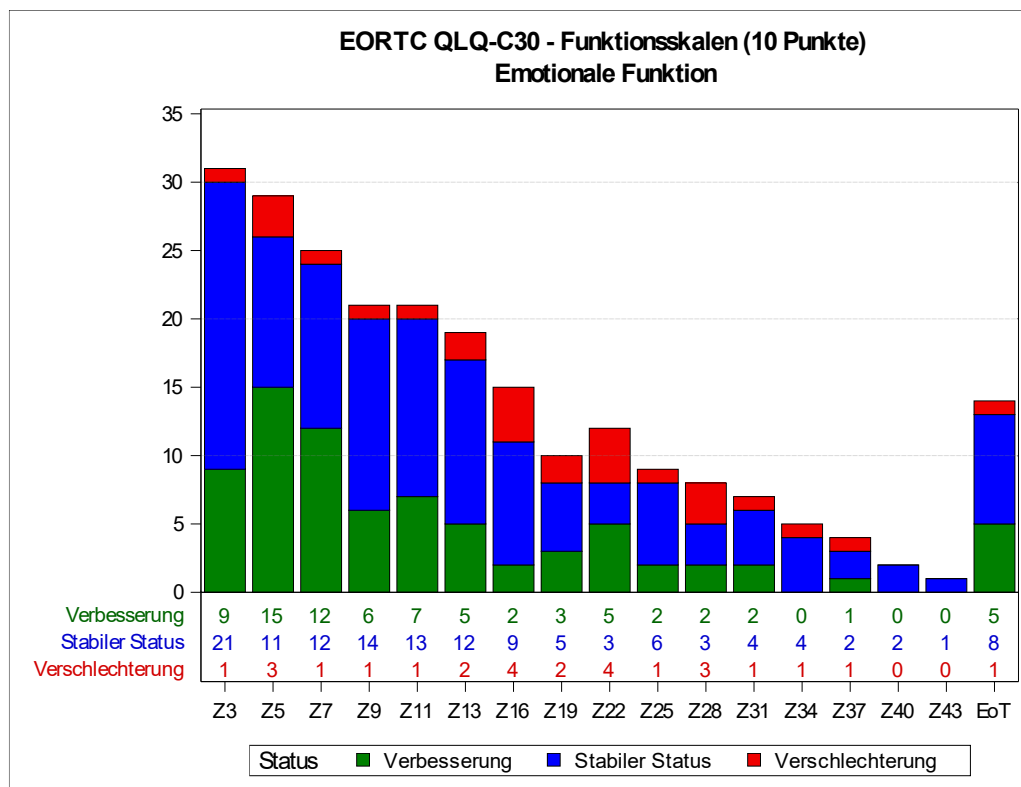
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	68,0 (27,84)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	8,94
[95%-KI] ^c	[3,05, 14,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	9,85
[95%-KI] ^c	[3,77, 15,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	11,84
[95%-KI] ^c	[5,28, 18,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	6,87
[95%-KI] ^c	[-0,27, 14,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	9,57
[95%-KI] ^c	[2,42, 16,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	4,20
[95%-KI] ^c	[-3,32, 11,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-3,44
[95%-KI] ^c	[-11,89, 5,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	0,12
[95%-KI] ^c	[-10,23, 10,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	3,83
[95%-KI] ^c	[-5,62, 13,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	4,27
[95%-KI] ^c	[-6,64, 15,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	3,04
[95%-KI] ^c	[-8,54, 14,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	7,30
[95%-KI] ^c	[-5,07, 19,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,18
[95%-KI] ^c	[-15,81, 13,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,00
[95%-KI] ^c	[-14,37, 18,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	5,36
[95%-KI] ^c	[-17,89, 28,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	1,19
[95%-KI] ^c	[-31,61, 33,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	4,64
[95%-KI] ^c	[-4,12, 13,40]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

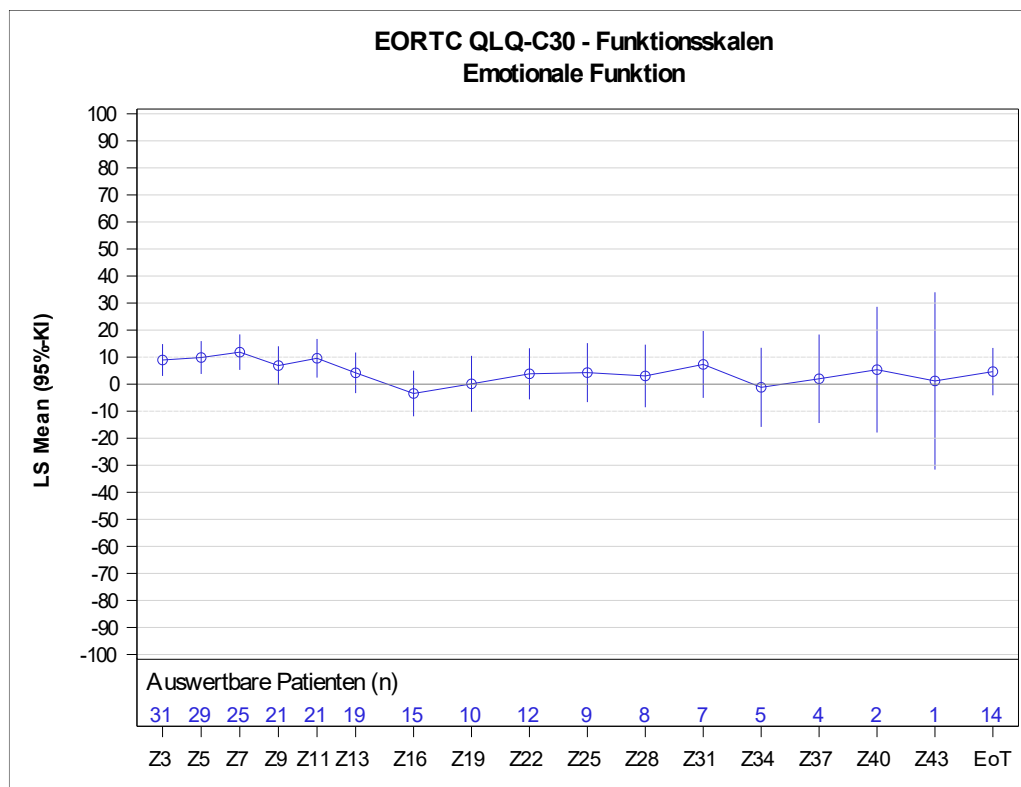
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqefrm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	68,0 (27,84)
Median (min; max)	75,0 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-91,7
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	79,8 (22,65)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	10,5 (20,63)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 75,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (29,0)
Stabiler Status	21 (67,7)
Verschlechterung	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	81,6 (21,52)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	10,9 (21,14)
Median (min; max)	16,7 (-25,0; 66,7)
Q1-Q3	-8,3-25,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	15 (51,7)
Stabiler Status	11 (37,9)
Verschlechterung	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	81,7 (21,25)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	14,0 (21,48)
Median (min; max)	8,3 (-25,0; 66,7)
Q1-Q3	0,0-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	12 (48,0)
Stabiler Status	12 (48,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	82,1 (20,29)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	6,0 (16,90)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	6 (28,6)
Stabiler Status	14 (66,7)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	86,1 (16,32)
Median (min; max)	91,7 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	7,9 (16,13)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	7 (33,3)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	79,8 (22,28)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	3,1 (16,25)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (26,3)
Stabiler Status	12 (63,2)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	70,0 (22,67)
Median (min; max)	66,7 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	-3,3 (17,76)
Median (min; max)	-8,3 (-25,0; 41,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	2 (13,3)
Stabiler Status	9 (60,0)
Verschlechterung	4 (26,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	72,5 (29,93)
Median (min; max)	79,2 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,8 (22,72)
Median (min; max)	-4,2 (-33,3; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	80,6 (24,96)
Median (min; max)	83,3 (8,3; 100,0)
Q1-Q3	79,2-95,8
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	2,1 (21,06)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-20,8
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (41,7)
Stabiler Status	3 (25,0)
Verschlechterung	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	80,6 (26,35)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	2,8 (17,18)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (22,2)
Stabiler Status	6 (66,7)
Verschlechterung	1 (11,1)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	80,2 (25,56)
Median (min; max)	87,5 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	70,8-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	1,0 (20,14)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 41,7)
Q1-Q3	-16,7-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (25,0)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	3 (37,5)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	83,3 (30,81)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	6,0 (21,90)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 41,7)
Q1-Q3	-8,3-25,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	73,3 (29,70)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-1,7 (10,87)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	4 (80,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	79,2 (41,67)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (20,41)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 25,0)
Q1-Q3	-12,5-12,5
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (25,0)
Stabiler Status	2 (50,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 40 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	2
Mittelwert (STD)	95,8 (5,89)
Median (min; max)	95,8 (91,7; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	91,7 (NE)
Median (min; max)	91,7 (91,7; 91,7)
Q1-Q3	91,7-91,7
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)
Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	79,2 (27,64)
Median (min; max)	87,5 (41,7; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	-4,2 (14,43)
Median (min; max)	0,0 (-25,0; 8,3)
Q1-Q3	-12,5-4,2
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (75,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	88,9 (12,73)
Median (min; max)	91,7 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (8,33)
Median (min; max)	0,0 (-8,3; 8,3)
Q1-Q3	-8,3-8,3

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	91,7 (14,43)
Median (min; max)	100,0 (75,0; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	2,8 (4,81)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 8,3)
Q1-Q3	0,0-8,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (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)	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)	14
Mittelwert (STD)	74,2 (25,35)
Median (min; max)	83,3 (25,0; 100,0)
Q1-Q3	55,6-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	6,9 (11,57)
Median (min; max)	4,2 (-11,1; 25,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	5 (35,7)
Stabiler Status	8 (57,1)
Verschlechterung	1 (7,1)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfesm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (68,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,55; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	38 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

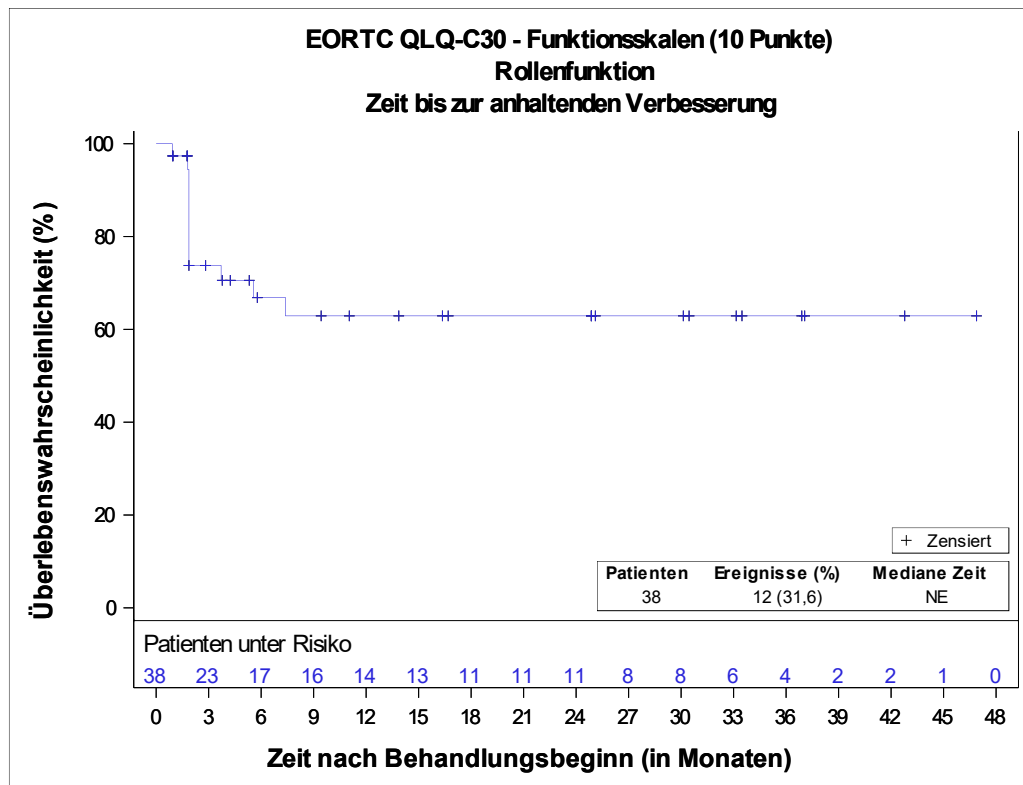
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdrf2_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

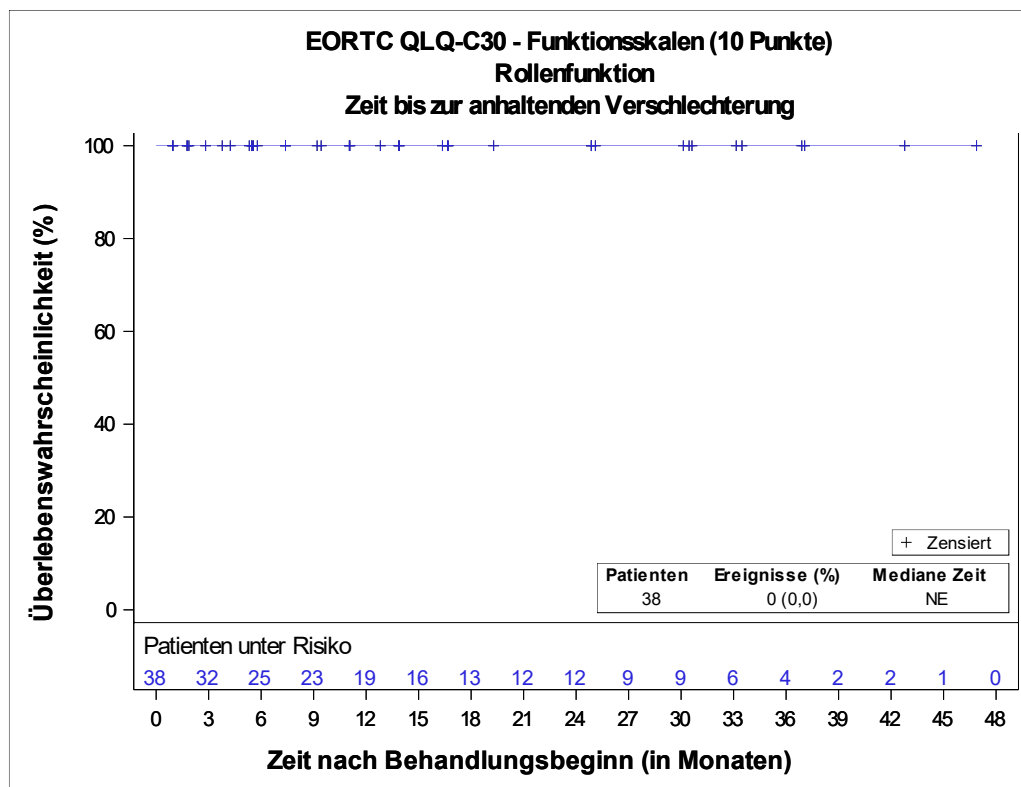
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (52,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	18 (47,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (28,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	27 (71,1)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [16,69; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

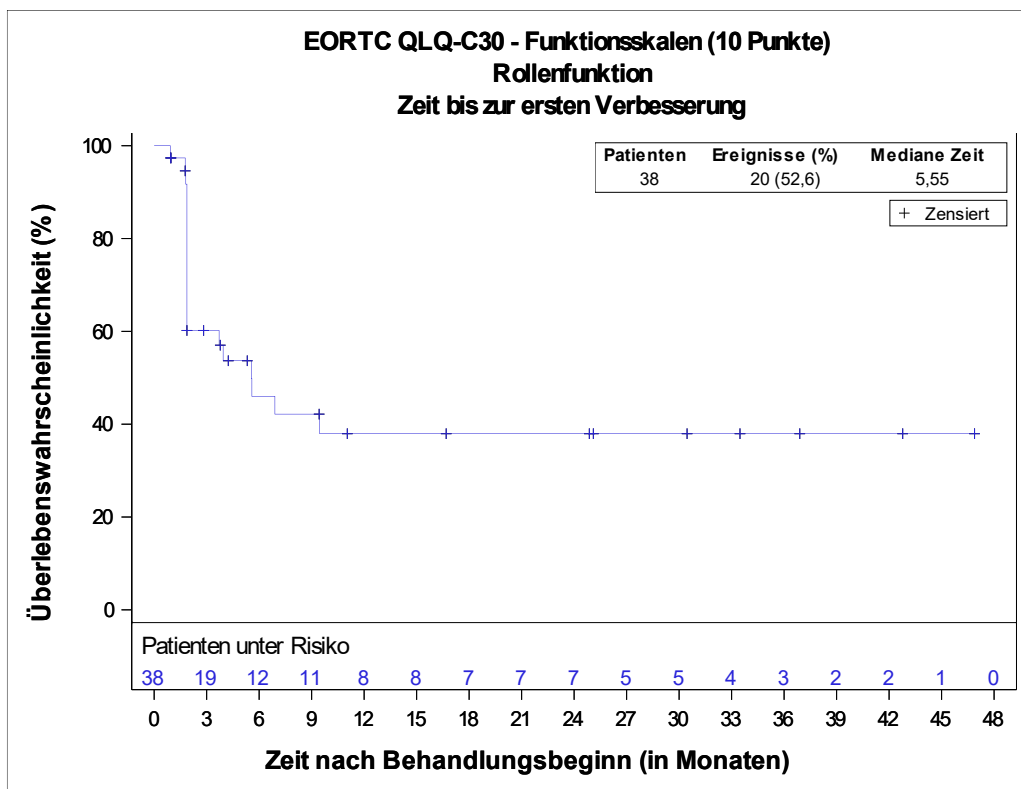
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfrj2_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

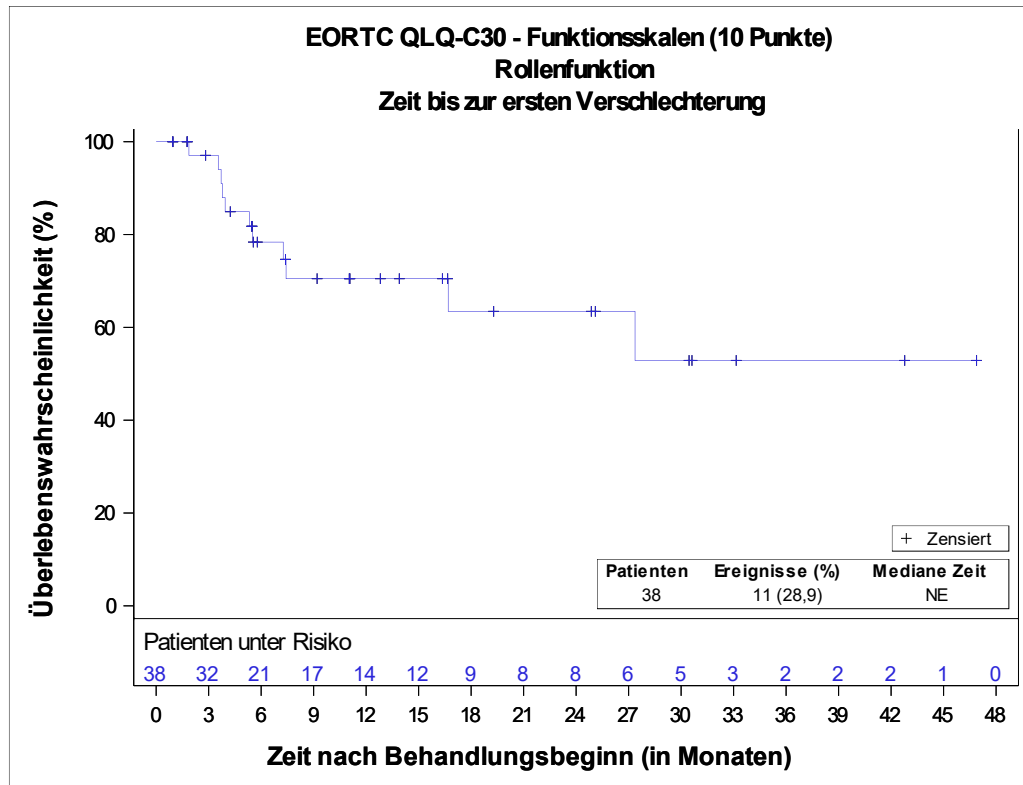
Abbildung 146: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfarj2_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbrf2_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	12 (38,7)	18 (58,1)	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	12 (41,4)	14 (48,3)	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	14 (56,0)	10 (40,0)	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	8 (38,1)	10 (47,6)	3 (14,3)
Zyklus 11 Tag 1	10 (47,6)	11 (52,4)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	6 (31,6)	11 (57,9)	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	5 (33,3)	9 (60,0)	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (25,0)	6 (50,0)	3 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Visite zum Ende der Behandlung	6 (42,9)	5 (35,7)	3 (21,4)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

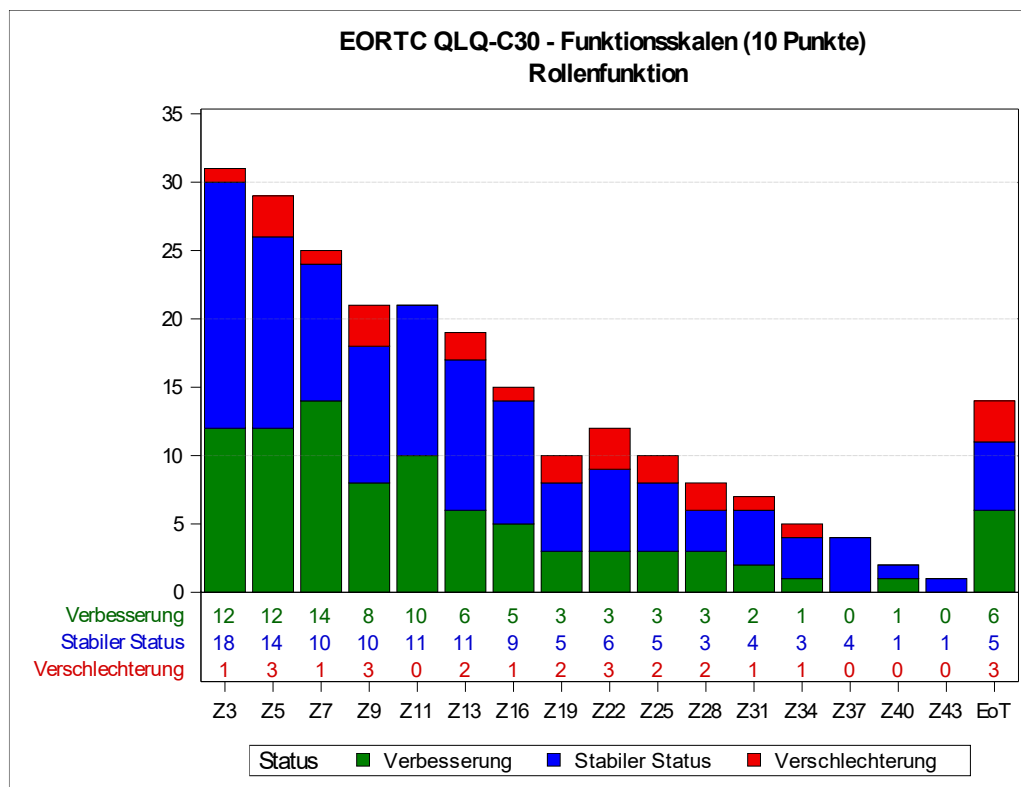
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	62,3 (33,49)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	10,33
[95%-KI] ^c	[2,97, 17,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	16,41
[95%-KI] ^c	[8,80, 24,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	17,50
[95%-KI] ^c	[9,31, 25,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	10,42
[95%-KI] ^c	[1,51, 19,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	19,92
[95%-KI] ^c	[11,01, 28,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	11,23
[95%-KI] ^c	[1,86, 20,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	11,67
[95%-KI] ^c	[1,12, 22,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	1,62
[95%-KI] ^c	[-11,28, 14,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	7,92

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
[95%-KI] ^c	[-3,90, 19,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	11,21
[95%-KI] ^c	[-1,76, 24,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	12,58
[95%-KI] ^c	[-1,89, 27,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	9,18
[95%-KI] ^c	[-6,27, 24,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,62
[95%-KI] ^c	[-16,62, 19,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,76
[95%-KI] ^c	[-17,65, 23,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,75
[95%-KI] ^c	[-12,13, 45,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	19,73
[95%-KI] ^c	[-21,17, 60,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	2,15
[95%-KI] ^c	[-8,82, 13,13]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

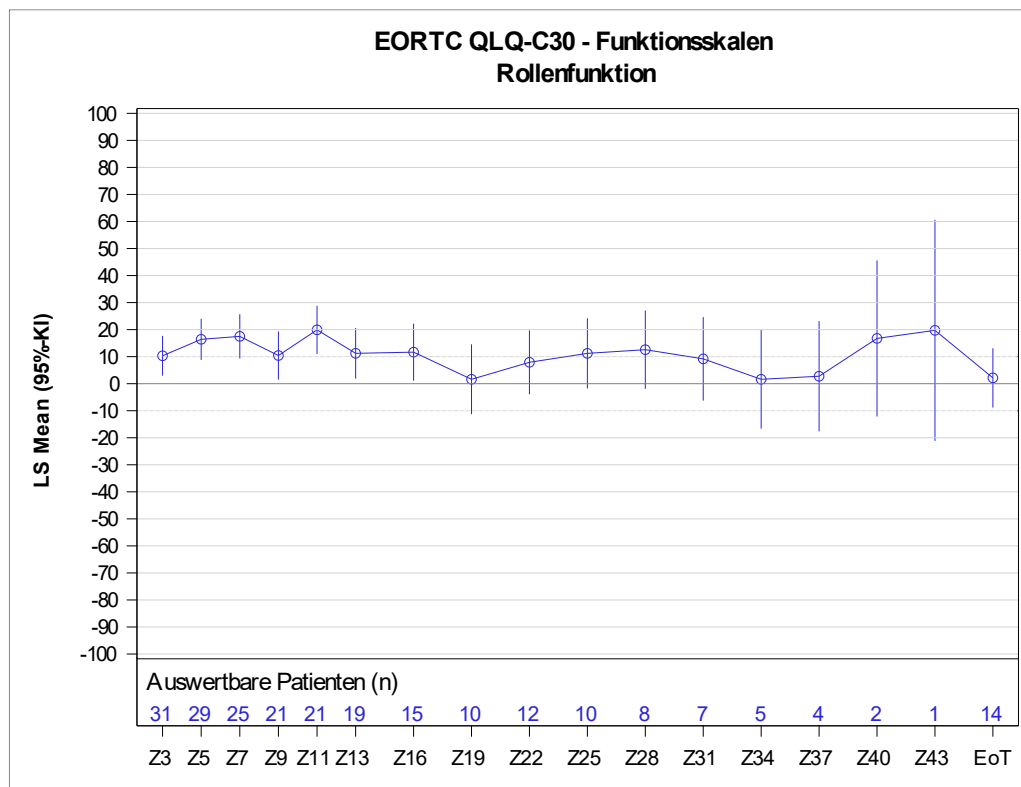
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqrf2rm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	62,3 (33,49)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	79,0 (23,56)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	15,1 (24,85)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (38,7)
Stabiler Status	18 (58,1)
Verschlechterung	1 (3,2)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	85,1 (21,06)
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)	29
Mittelwert (STD)	21,3 (37,24)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	12 (41,4)
Stabiler Status	14 (48,3)
Verschlechterung	3 (10,3)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	86,0 (22,40)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	22,7 (32,59)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 100,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	14 (56,0)
Stabiler Status	10 (40,0)
Verschlechterung	1 (4,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	82,5 (22,65)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	7,9 (29,64)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (38,1)
Stabiler Status	10 (47,6)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	91,3 (14,55)
Median (min; max)	100,0 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	19,0 (24,88)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
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 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	8,8 (23,15)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	6 (31,6)
Stabiler Status	11 (57,9)
Verschlechterung	2 (10,5)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	84,4 (20,38)
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)	15
Mittelwert (STD)	7,8 (18,76)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (33,3)
Stabiler Status	9 (60,0)
Verschlechterung	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	73,3 (26,29)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	0,0 (20,79)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	81,9 (21,86)
Median (min; max)	91,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	1,4 (22,98)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	6 (50,0)
Verschlechterung	3 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	86,7 (18,92)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	1,7 (18,34)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (30,0)
Stabiler Status	5 (50,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	87,5 (24,80)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	4,2 (27,82)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	3 (37,5)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
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 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	2,4 (20,25)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (28,6)
Stabiler Status	4 (57,1)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	73,3 (27,89)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	0,0 (23,57)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 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 37 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 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)	8,3 (11,79)
Median (min; max)	8,3 (0,0; 16,7)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	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)	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)	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, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	94,4 (9,62)
Median (min; max)	100,0 (83,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	-5,6 (9,62)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	2 (66,7)
Verschlechterung	1 (33,3)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	69,0 (38,04)
Median (min; max)	83,3 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	10,7 (40,09)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	6 (42,9)
Stabiler Status	5 (35,7)
Verschlechterung	3 (21,4)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2sm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (18,4)
Zensierte Patienten, n (%)	31 (81,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (7,9)
Zensierte Patienten, n (%)	35 (92,1)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

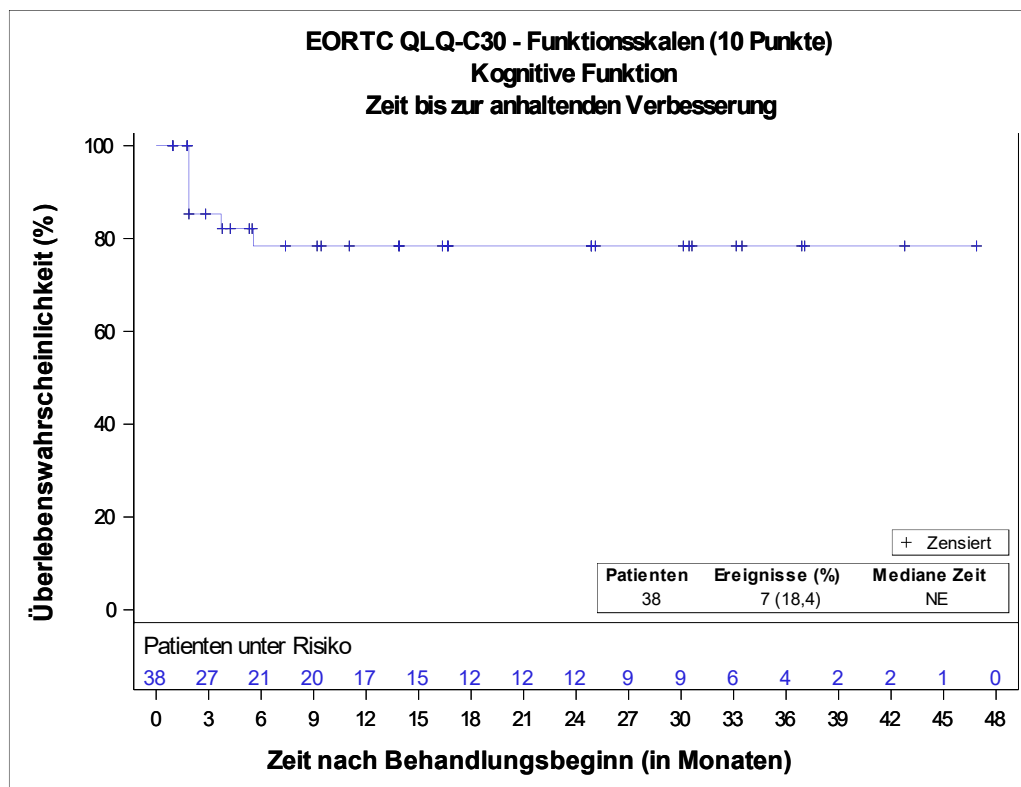
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcf_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

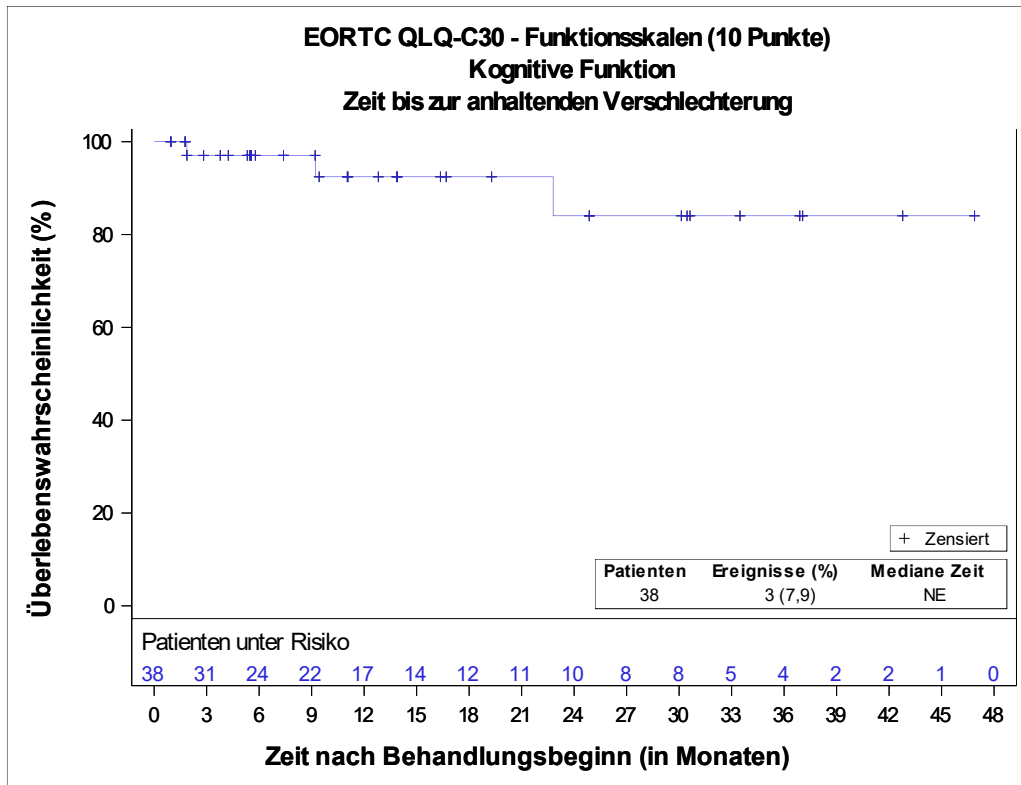
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Kognitive Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (47,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	20 (52,6)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,39 [2,79; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (52,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	18 (47,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,58 [3,71; 30,88]	
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

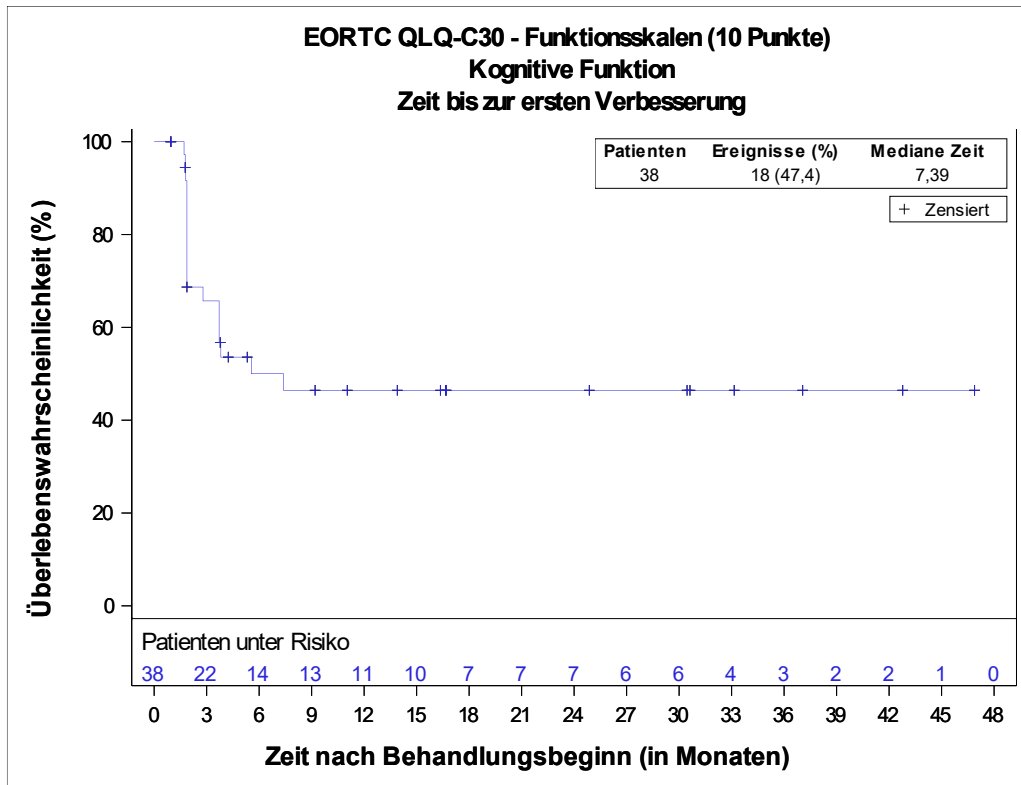
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30te_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfjf_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

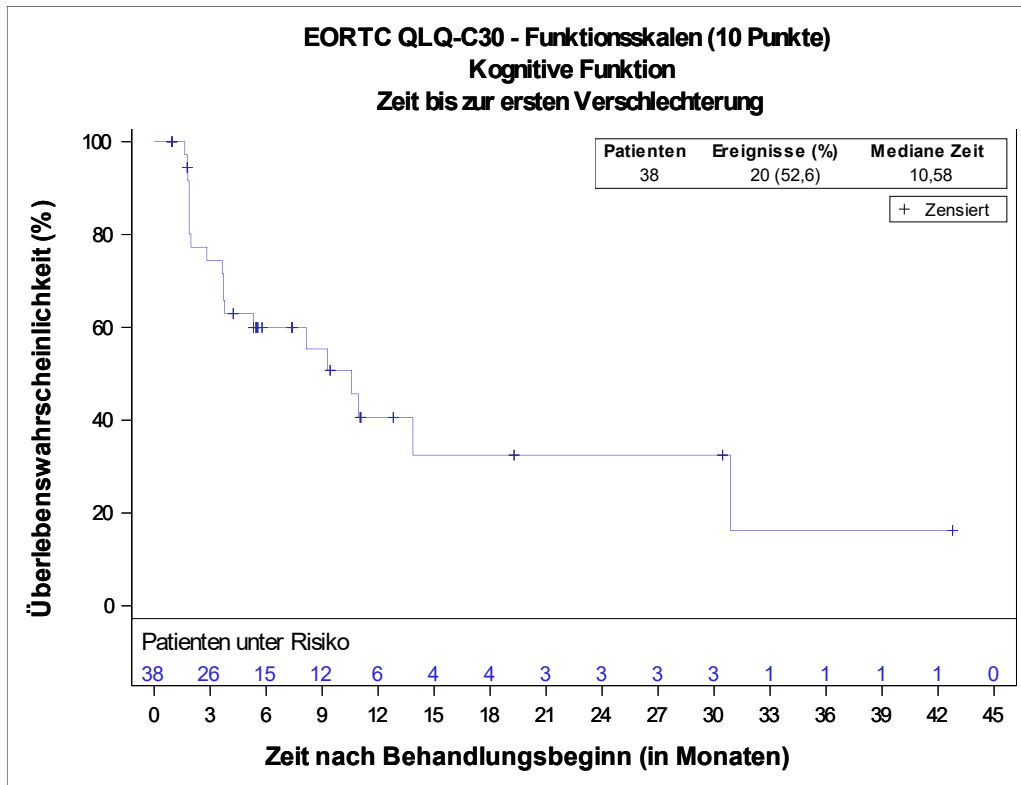
Abbildung 157: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfacf_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftrbcf_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	11 (35,5)	13 (41,9)	7 (22,6)
Zyklus 5 Tag 1	9 (31,0)	13 (44,8)	7 (24,1)
Zyklus 7 Tag 1	8 (32,0)	13 (52,0)	4 (16,0)
Zyklus 9 Tag 1	5 (23,8)	13 (61,9)	3 (14,3)
Zyklus 11 Tag 1	5 (23,8)	11 (52,4)	5 (23,8)
Zyklus 13 Tag 1	4 (21,1)	10 (52,6)	5 (26,3)
Zyklus 16 Tag 1	4 (26,7)	6 (40,0)	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
Zyklus 22 Tag 1	4 (33,3)	5 (41,7)	3 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (28,6)	5 (35,7)	5 (35,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

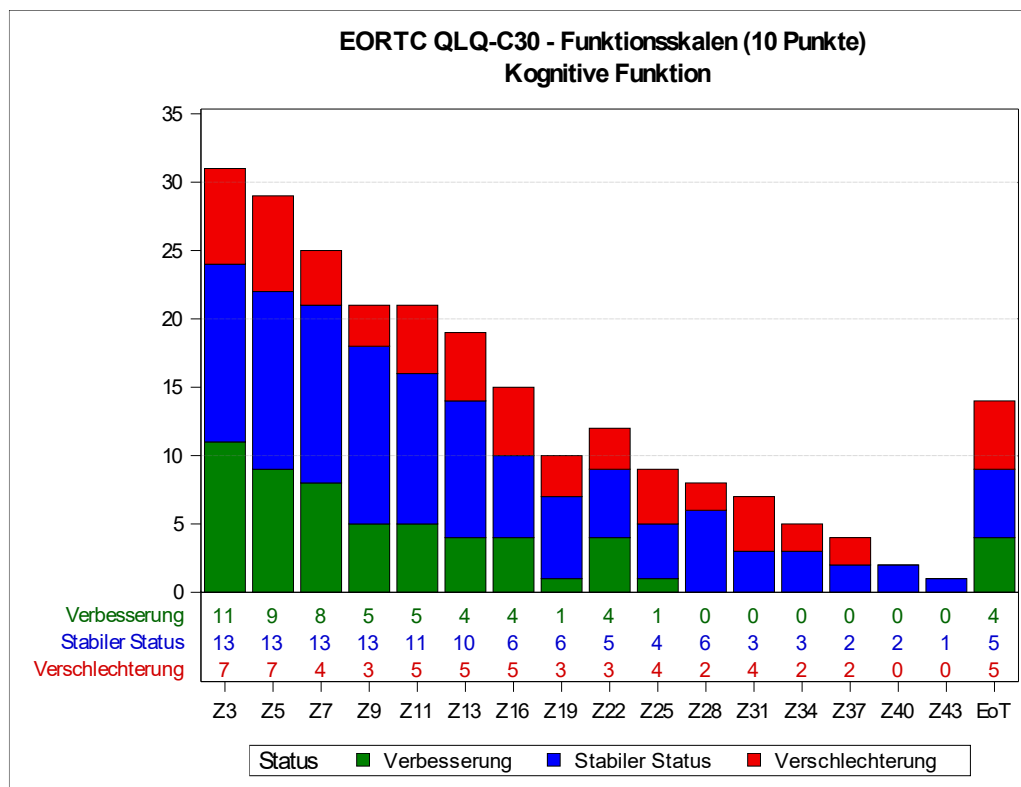
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfch10p2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfbc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	79,4 (20,66)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	3,74
[95%-KI] ^c	[-1,87, 9,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	3,89
[95%-KI] ^c	[-1,88, 9,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	4,29
[95%-KI] ^c	[-1,93, 10,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	1,78
[95%-KI] ^c	[-5,01, 8,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	1,21
[95%-KI] ^c	[-5,58, 8,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	-1,69
[95%-KI] ^c	[-8,82, 5,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	-2,34
[95%-KI] ^c	[-10,37, 5,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-5,04
[95%-KI] ^c	[-14,88, 4,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
LS Mean ^c	-0,00
[95%-KI] ^c	[-8,98, 8,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-7,48
[95%-KI] ^c	[-17,84, 2,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-5,47
[95%-KI] ^c	[-16,48, 5,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-11,38
[95%-KI] ^c	[-23,14, 0,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,01
[95%-KI] ^c	[-19,92, 7,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-12,31
[95%-KI] ^c	[-27,86, 3,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,54
[95%-KI] ^c	[-19,54, 24,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	2,54
[95%-KI] ^c	[-28,62, 33,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	-2,52
[95%-KI] ^c	[-10,84, 5,79]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

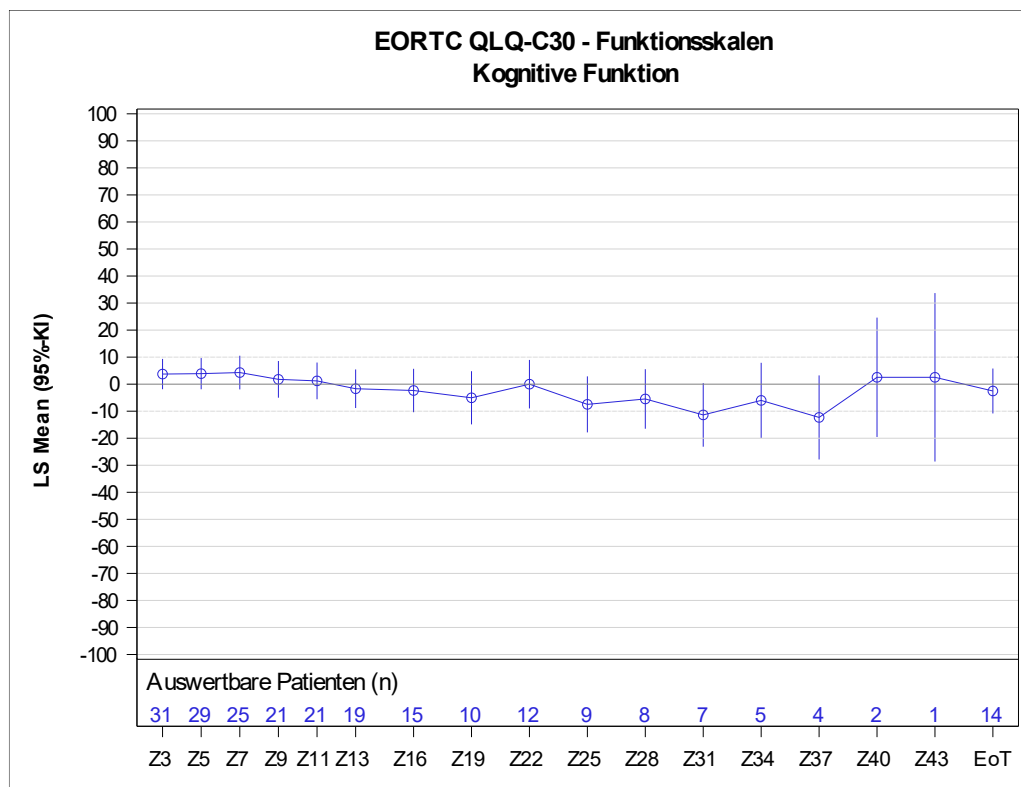
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfllp_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	79,4 (20,66)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	82,3 (20,61)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	4,3 (18,24)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	11 (35,5)
Stabiler Status	13 (41,9)
Verschlechterung	7 (22,6)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	85,1 (19,59)
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)	29
Mittelwert (STD)	4,0 (17,62)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	9 (31,0)
Stabiler Status	13 (44,8)
Verschlechterung	7 (24,1)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	84,0 (17,66)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	4,7 (15,61)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	8 (32,0)
Stabiler Status	13 (52,0)
Verschlechterung	4 (16,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	84,9 (23,51)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	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	5 (23,8)
Stabiler Status	13 (61,9)
Verschlechterung	3 (14,3)
Zyklus 11 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	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	0,8 (16,22)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 33,3)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	5 (23,8)
Stabiler Status	11 (52,4)
Verschlechterung	5 (23,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	80,7 (20,23)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	-1,8 (13,49)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (21,1)
Stabiler Status	10 (52,6)
Verschlechterung	5 (26,3)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	78,9 (25,56)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	-2,2 (15,26)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (26,7)
Stabiler Status	6 (40,0)
Verschlechterung	5 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	76,7 (23,83)
Median (min; max)	75,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	-5,0 (13,72)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (10,0)
Stabiler Status	6 (60,0)
Verschlechterung	3 (30,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	81,9 (21,86)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	75,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	0,0 (15,89)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-8,3-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	4 (33,3)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	3 (25,0)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	74,1 (26,50)
Median (min; max)	66,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	-7,4 (14,70)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 16,7)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (11,1)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	4 (44,4)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	81,3 (30,13)
Median (min; max)	100,0 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	-6,3 (12,40)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-8,3-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	6 (75,0)
Verschlechterung	2 (25,0)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	73,8 (30,21)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	33,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	-11,9 (12,60)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	-16,7 (-33,3; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (42,9)
Verschlechterung	4 (57,1)
Zyklus 34 Tag 1	
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, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-6,7 (9,13)
Median (min; max)	0,0 (-16,7; 0,0)
Q1-Q3	-16,7-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	2 (40,0)
Zyklus 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	70,8 (39,38)
Median (min; max)	83,3 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	41,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 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 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	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)	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)	4
Mittelwert (STD)	79,2 (25,00)
Median (min; max)	83,3 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 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)
Post Year 2 Visite 2	
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 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
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 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	78,6 (29,55)
Median (min; max)	91,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	-2,4 (20,52)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	-16,7-16,7
Status^c, n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	4 (28,6)
Stabiler Status	5 (35,7)
Verschlechterung	5 (35,7)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfsm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (39,5)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (60,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (89,5)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

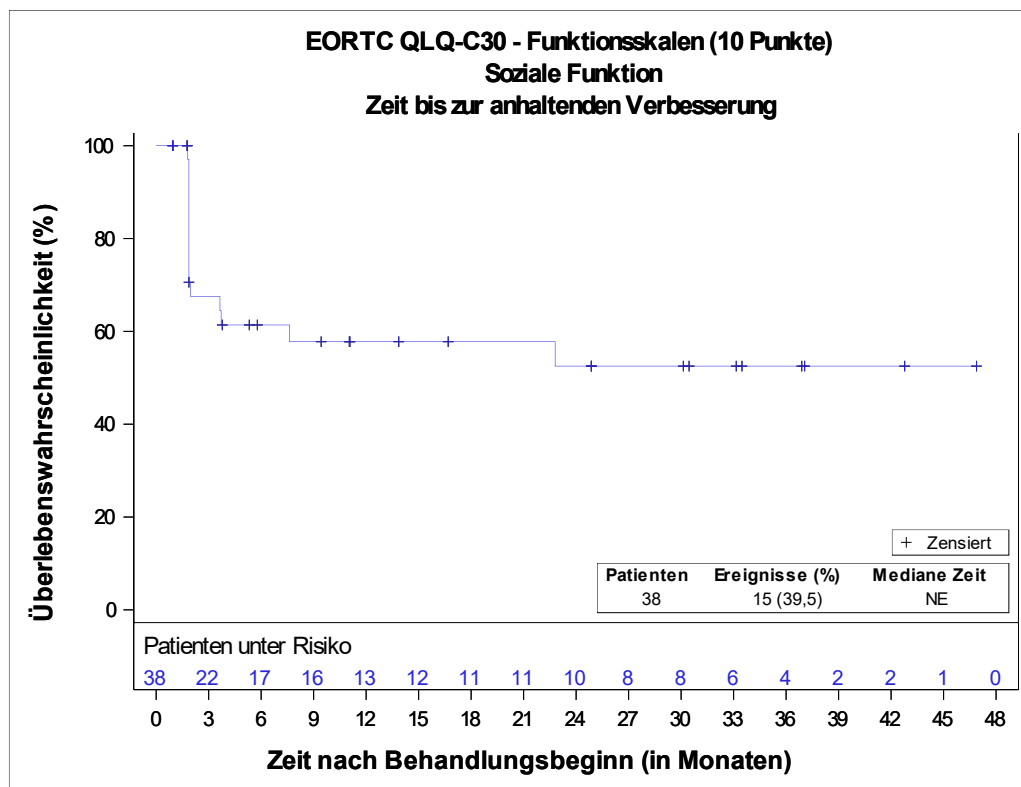
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

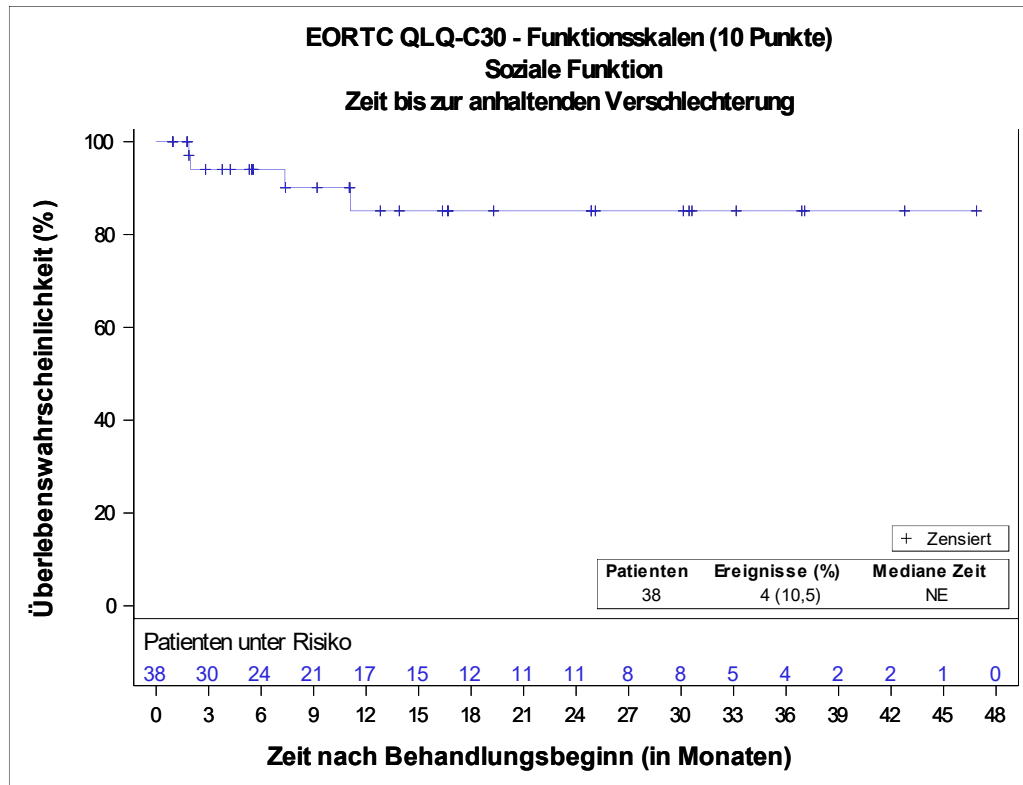
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (60,5)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (39,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,10 [1,87; 7,39]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (34,2)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (65,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	27,37 [11,10; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

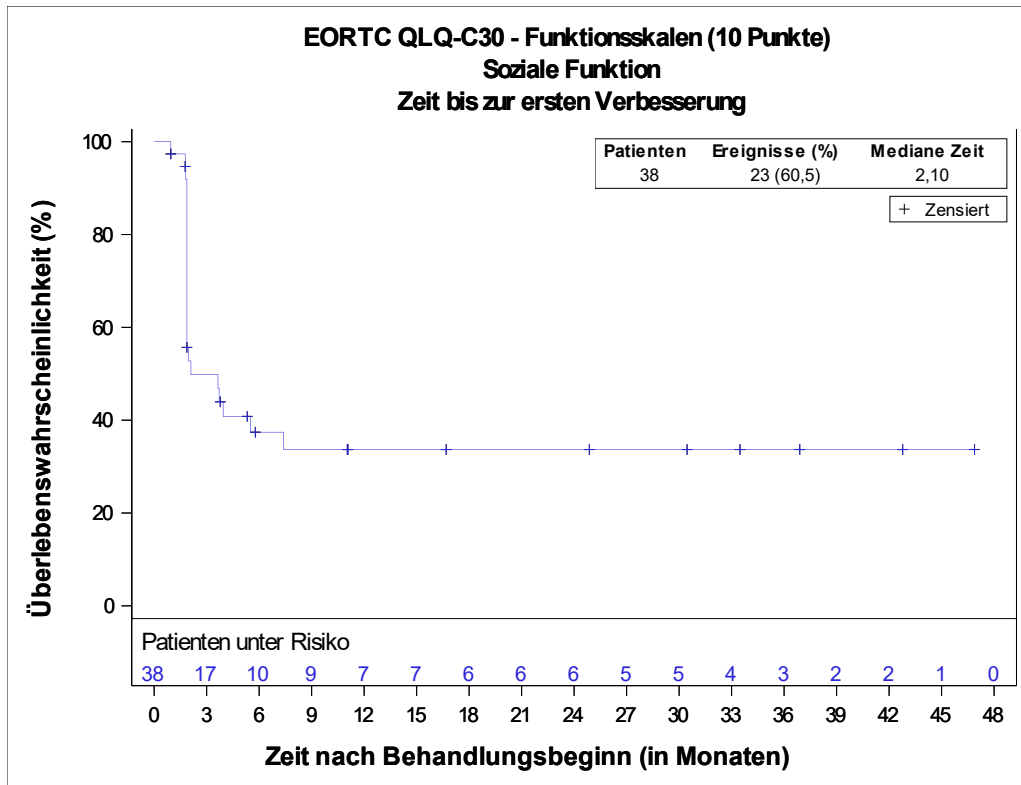
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_ta.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_ta_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:27

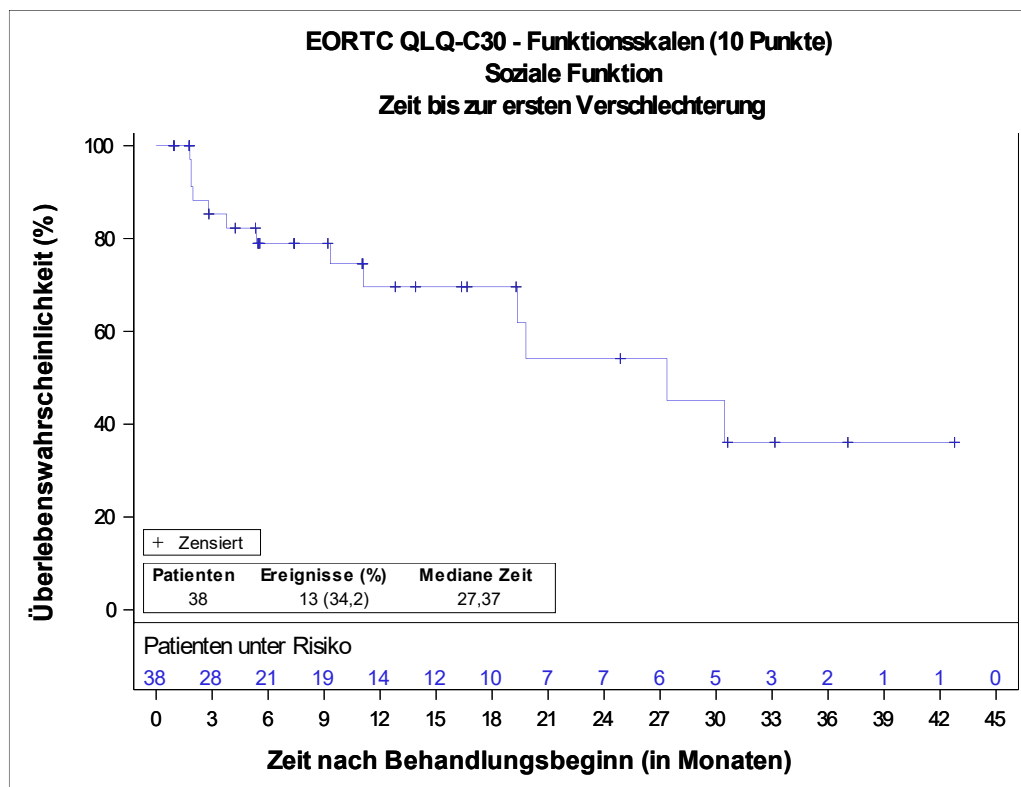
Abbildung 168: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfascf_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjbsf_10p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N=52)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	17 (54,8)	10 (32,3)	4 (12,9)
Zyklus 5 Tag 1	16 (55,2)	11 (37,9)	2 (6,9)
Zyklus 7 Tag 1	14 (56,0)	9 (36,0)	2 (8,0)
Zyklus 9 Tag 1	10 (47,6)	9 (42,9)	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	11 (52,4)	9 (42,9)	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	10 (52,6)	5 (26,3)	4 (21,1)
Zyklus 16 Tag 1	8 (53,3)	6 (40,0)	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	5 (50,0)	3 (30,0)	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (25,0)	5 (41,7)	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 28 Tag 1	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Visite zum Ende der Behandlung	7 (50,0)	4 (28,6)	3 (21,4)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

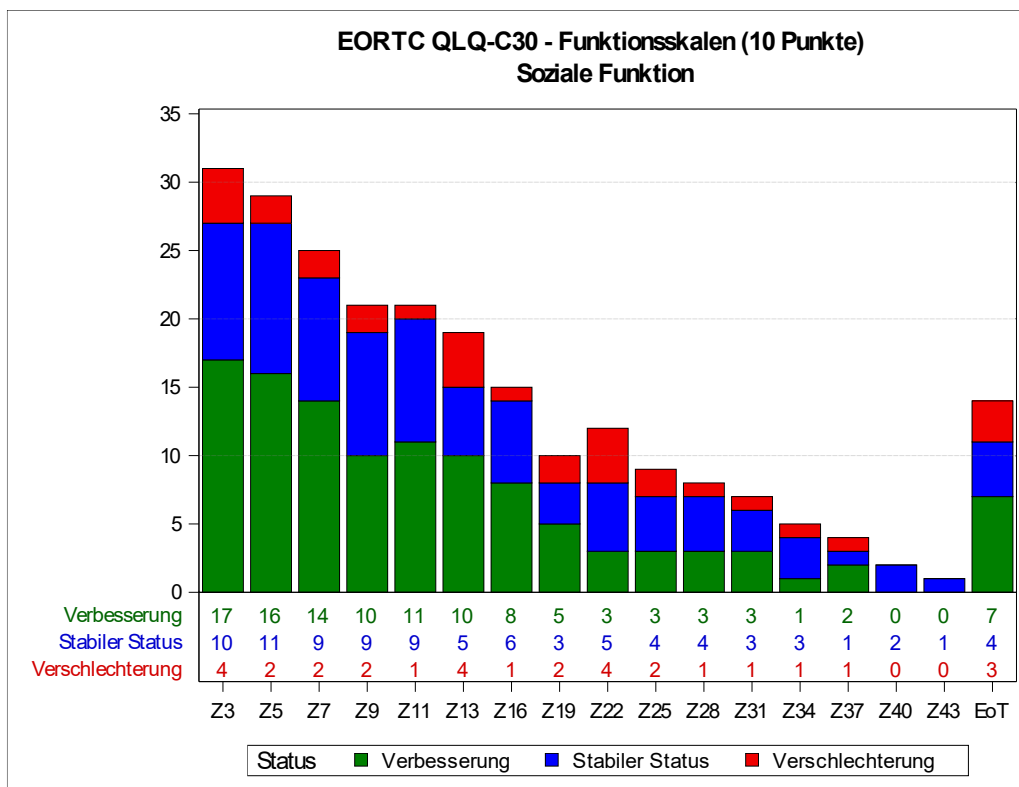
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_ch10p2_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung in der Analyse nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_ta.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfabc_10p_ta_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	38
Mittelwert (STD)	65,4 (32,51)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	31
LS Mean ^c	13,80
[95%-KI] ^c	[6,73, 20,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	29
LS Mean ^c	16,69
[95%-KI] ^c	[9,39, 23,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	25
LS Mean ^c	16,44
[95%-KI] ^c	[8,59, 24,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	16,78
[95%-KI] ^c	[8,22, 25,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	21
LS Mean ^c	22,55
[95%-KI] ^c	[13,99, 31,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	19
LS Mean ^c	10,56
[95%-KI] ^c	[1,56, 19,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	15
LS Mean ^c	12,62
[95%-KI] ^c	[2,49, 22,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,83
[95%-KI] ^c	[-5,57, 19,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-2,50

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
[95%-KI] ^c	[-13,82, 8,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	6,23
[95%-KI] ^c	[-6,87, 19,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	13,04
[95%-KI] ^c	[-0,93, 27,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	14,40
[95%-KI] ^c	[-0,50, 29,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,24
[95%-KI] ^c	[-18,81, 16,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,76
[95%-KI] ^c	[-10,88, 28,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,76
[95%-KI] ^c	[-18,99, 36,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	20,17
[95%-KI] ^c	[-19,14, 59,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	14
LS Mean ^c	3,25
[95%-KI] ^c	[-7,26, 13,75]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

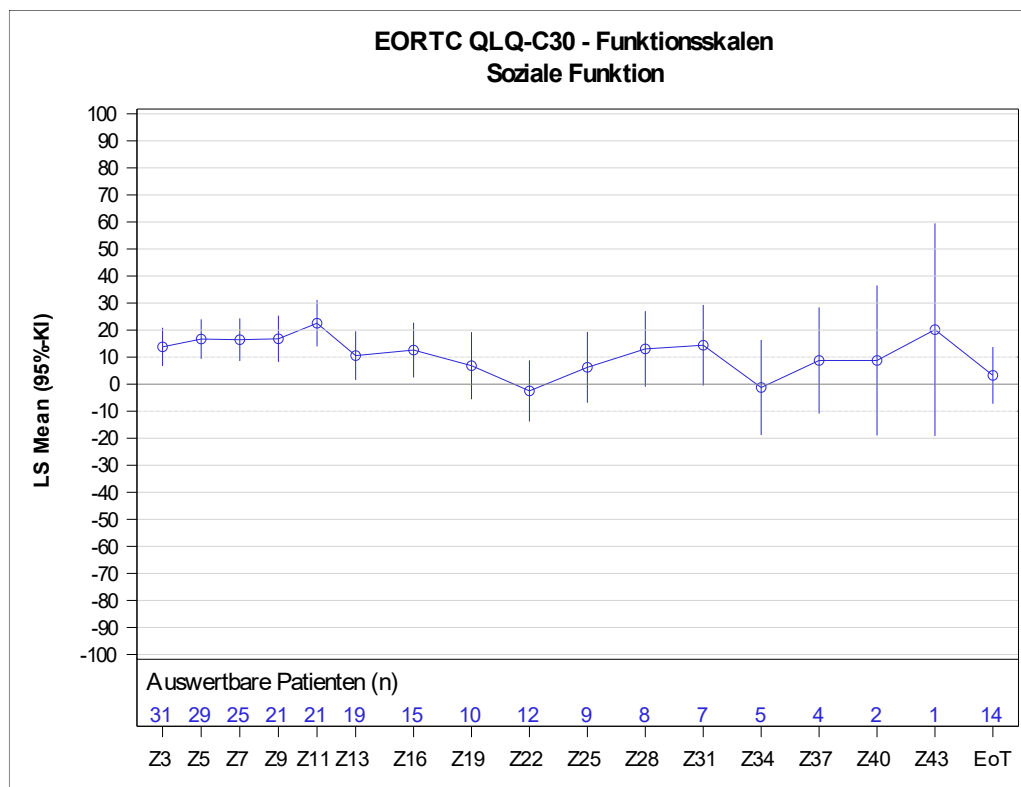
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfm_ta_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumornagnostik



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsf1p_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
Anzahl der Patienten ^b (n)	38
Mittelwert (STD)	65,4 (32,51)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	82,3 (21,49)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	31
Mittelwert (STD)	18,3 (26,65)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	17 (54,8)
Stabiler Status	10 (32,3)
Verschlechterung	4 (12,9)
Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	85,6 (17,09)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	29
Mittelwert (STD)	20,1 (27,95)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	16 (55,2)
Stabiler Status	11 (37,9)
Verschlechterung	2 (6,9)
Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	85,3 (20,02)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	25
Mittelwert (STD)	20,0 (30,05)
Median (min; max)	16,7 (-50,0; 83,3)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	14 (56,0)
Stabiler Status	9 (36,0)
Verschlechterung	2 (8,0)
Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	88,1 (19,11)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	15,1 (27,84)
Median (min; max)	0,0 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	10 (47,6)
Stabiler Status	9 (42,9)
Verschlechterung	2 (9,5)
Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	92,9 (14,50)
Median (min; max)	100,0 (50,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	21
Mittelwert (STD)	23,0 (26,60)
Median (min; max)	16,7 (-16,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-50,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	11 (52,4)
Stabiler Status	9 (42,9)
Verschlechterung	1 (4,8)
Zyklus 13 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	80,7 (23,08)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	83,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Anzahl der Patienten ^b (n)	19
Mittelwert (STD)	11,4 (24,88)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	10 (52,6)
Stabiler Status	5 (26,3)
Verschlechterung	4 (21,1)
Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	83,3 (23,57)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	15
Mittelwert (STD)	12,2 (20,38)
Median (min; max)	16,7 (-33,3; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	8 (53,3)
Stabiler Status	6 (40,0)
Verschlechterung	1 (6,7)
Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	76,7 (25,09)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	50,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	10
Mittelwert (STD)	8,3 (28,60)
Median (min; max)	8,3 (-50,0; 50,0)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	5 (50,0)
Stabiler Status	3 (30,0)
Verschlechterung	2 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12
Mittelwert (STD)	69,4 (30,84)
Median (min; max)	66,7 (0,0; 100,0)
Q1-Q3	58,3-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	12

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Mittelwert (STD)	-5,6 (29,59)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	-25,0-8,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (25,0)
Stabiler Status	5 (41,7)
Verschlechterung	4 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	79,6 (23,24)
Median (min; max)	83,3 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	9
Mittelwert (STD)	0,0 (34,36)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 50,0)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (33,3)
Stabiler Status	4 (44,4)
Verschlechterung	2 (22,2)
Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	89,6 (23,46)
Median (min; max)	100,0 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	91,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	8
Mittelwert (STD)	0,0 (29,55)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (37,5)
Stabiler Status	4 (50,0)
Verschlechterung	1 (12,5)
Zyklus 31 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	7
Mittelwert (STD)	90,5 (18,90)
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)	2,4 (26,23)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Median (min; max)	0,0 (-50,0; 33,3)
Q1-Q3	0,0-16,7
Status^c, n (%)	
Verbesserung	3 (42,9)
Stabiler Status	3 (42,9)
Verschlechterung	1 (14,3)
Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	73,3 (27,89)
Median (min; max)	66,7 (33,3; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	5
Mittelwert (STD)	-10,0 (32,49)
Median (min; max)	0,0 (-66,7; 16,7)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status^c, n (%)	
Verbesserung	1 (20,0)
Stabiler Status	3 (60,0)
Verschlechterung	1 (20,0)
Zyklus 37 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 37 Tag 1	
Anzahl der Patienten ^b (n)	4
Mittelwert (STD)	0,0 (47,14)
Median (min; max)	16,7 (-66,7; 33,3)
Q1-Q3	-33,3-33,3
Status^c, n (%)	
Verbesserung	2 (50,0)
Stabiler Status	1 (25,0)
Verschlechterung	1 (25,0)
Zyklus 40 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 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 Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
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)	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)	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)	4
Mittelwert (STD)	83,3 (13,61)
Median (min; max)	83,3 (66,7; 100,0)
Q1-Q3	75,0-91,7
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 1	
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)
Post Year 2 Visite 2	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 2	
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

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	100,0 (0,00)
Median (min; max)	100,0 (100,0; 100,0)
Q1-Q3	100,0-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Post Year 2 Visite 3	
Anzahl der Patienten ^b (n)	3
Mittelwert (STD)	0,0 (0,00)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0,0)
Q1-Q3	0,0-0,0
Status ^c , n (%)	
Verbesserung	0 (0,0)
Stabiler Status	3 (100,0)
Verschlechterung	0 (0,0)
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)
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)	14
Mittelwert (STD)	71,4 (28,06)
Median (min; max)	66,7 (16,7; 100,0)
Q1-Q3	66,7-100,0
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
Anzahl der Patienten ^b (n)	14
Mittelwert (STD)	8,3 (35,66)
Median (min; max)	8,3 (-66,7; 66,7)
Q1-Q3	0,0-33,3
Status ^c , n (%)	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 38) (N = 52)
Verbesserung	7 (50,0)
Stabiler Status	4 (28,6)
Verschlechterung	3 (21,4)

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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).

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: 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.

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 in der Analyse berücksichtigt.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30sm_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsfm2_ta_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:27

Anhang 4-M1.8: 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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	55 (100)
CTCAE-Grad < 3	15 (27,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	40 (72,7)
CTCAE-Grad 3	31 (56,4)
CTCAE-Grad 4	5 (9,1)
CTCAE-Grad 5	4 (7,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	50 (90,9)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	22 (40,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26 (47,3)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (7,3)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	6 (10,9)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (3,6)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anyaeg_ge_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anyaeg_ge_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumornagnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 55)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	27 (49,1)
CTCAE-Grad < 3	16 (29,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	11 (20,0)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	2 (3,6)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	33 (60,0)
CTCAE-Grad < 3	15 (27,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	18 (32,7)
Schwerwiegend	2 (3,6)
Behandlungsabbruch	3 (5,5)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	2 (3,6)
CTCAE-Grad < 3	1 (1,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (1,8)
Schwerwiegend	1 (1,8)
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	17 (30,9)
CTCAE-Grad < 3	5 (9,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	12 (21,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	7 (12,7)
CTCAE-Grad < 3	6 (10,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (1,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 anomal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_aes_i_ge_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_aes_i_ge_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (81,8)
PT Diarrhö	18 (32,7)
PT Mundtrockenheit	18 (32,7)
PT Abdominalschmerz	16 (29,1)
PT Verstopfung	12 (21,8)
PT Übelkeit	12 (21,8)
PT Erbrechen	10 (18,2)
PT Schmerzen Oberbauch	8 (14,5)
SOC Untersuchungen	41 (74,5)
PT Alaninaminotransferase erhöht	25 (45,5)
PT Aspartataminotransferase erhöht	20 (36,4)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (20,0)
PT Gewicht erhöht	8 (14,5)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	7 (12,7)
PT Bilirubin im Blut erhöht	6 (10,9)
PT Gewicht erniedrigt	6 (10,9)
PT Kreatinin im Blut erhöht	6 (10,9)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (58,2)
PT Fatigue	12 (21,8)
PT Fieber	11 (20,0)
PT Ödem peripher	10 (18,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (52,7)
PT Harnwegsinfektion	7 (12,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28 (50,9)
PT Ausschlag	8 (14,5)
PT Pruritus	6 (10,9)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (47,3)
PT Appetit vermindert	9 (16,4)
PT Hypokaliämie	9 (16,4)
PT Hyponatriämie	7 (12,7)
PT Hyperglykämie	6 (10,9)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (45,5)
PT Dyspnoe	9 (16,4)
PT Husten	6 (10,9)
PT Pleuraerguss	6 (10,9)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	24 (43,6)
PT Kopfschmerzen	11 (20,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (41,8)
PT Rückenschmerzen	10 (18,2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
PT Arthralgie	9 (16,4)
PT Schmerz in einer Extremität	7 (12,7)
PT Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	7 (12,7)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (40,0)
PT Anämie	9 (16,4)
PT Lymphopenie	9 (16,4)
PT Thrombozytopenie	8 (14,5)
PT Leukopenie	7 (12,7)
SOC Gefäßerkrankungen	22 (40,0)
PT Hypertonie	17 (30,9)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (29,1)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	15 (27,3)
PT Schlaflosigkeit	9 (16,4)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (20,0)
SOC Augenerkrankungen	10 (18,2)
SOC Herzerkrankungen	9 (16,4)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	8 (14,5)
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	7 (12,7)
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	7 (12,7)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_aespt_ge_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_aespt_10pct_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach SOC und PT, n (%)	
SOC Untersuchungen	18 (32,7)
PT Alaninaminotransferase erhöht	10 (18,2)
PT Aspartataminotransferase erhöht	6 (10,9)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	5 (9,1)
SOC Gefäßerkrankungen	14 (25,5)
PT Hypertonie	12 (21,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (18,2)
PT Sepsis	3 (5,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (16,4)
PT Hyponatriämie	4 (7,3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (12,7)
PT Abdominalschmerz	4 (7,3)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (10,9)
PT Fatigue	3 (5,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,9)
PT Anämie	3 (5,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (9,1)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (7,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,5)
SOC Herzerkrankungen	3 (5,5)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (5,5)
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.</p> <p>Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p> <p>Bei Patienten können mehrere unerwünschte Ereignisse auftreten. Aus diesem Grund können Patienten mehrfach gezählt werden.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_aespt_ge_ta.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_gr3aespt_5pct_ta_saf.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/f2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (12,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (10,9)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (9,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (7,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,5)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (5,5)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_aespt_ge_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_aespt_5pct_ta_saf.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (81,8)
PT Diarrhö	18 (32,7)
PT Mundtrockenheit	18 (32,7)
PT Abdominalschmerz	16 (29,1)
PT Verstopfung	12 (21,8)
PT Übelkeit	12 (21,8)
PT Erbrechen	10 (18,2)
SOC Untersuchungen	41 (74,5)
PT Alaninaminotransferase erhöht	25 (45,5)
PT Aspartataminotransferase erhöht	20 (36,4)
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (20,0)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (58,2)
PT Fatigue	12 (21,8)
PT Fieber	11 (20,0)
PT Ödem peripher	10 (18,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (52,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28 (50,9)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (47,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (45,5)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	24 (43,6)
PT Kopfschmerzen	11 (20,0)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (41,8)
PT Rückenschmerzen	10 (18,2)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (40,0)
SOC Gefäßerkrankungen	22 (40,0)
PT Hypertonie	17 (30,9)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (29,1)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	15 (27,3)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (20,0)
SOC Augenerkrankungen	10 (18,2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_aespt_ge_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_aespt_10pat_ta_saf.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,6)
PT Cholestatische Gelbsucht	1 (1,8)
PT Medikamenteninduzierte Hepatotoxizität	1 (1,8)
SOC Untersuchungen	2 (3,6)
PT Alaninaminotransferase erhöht	2 (3,6)
PT Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,8)
PT Bilirubin im Blut erhöht	1 (1,8)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,8)
PT Dyspnoe	1 (1,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,8)
PT Gehirnabszess	1 (1,8)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1,8)
PT Nackenschmerzen	1 (1,8)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); PT: Preferred Term; RET: Rearranged during Transfection; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten der Teilpopulation im Nenner berechnet (n/N). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_aespt_ge_ta.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tdiscaespt_ta_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:16

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 - Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 55)
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten	8,34
<p>N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. Die Schätzung basiert auf deskriptiver Statistik. Die Beobachtungsdauer ist die Zeit von der ersten Behandlung bis zum Minimum von (Datum der letzten Dosis + 30 Tage, Todesdatum, Lost to follow-up Datum, Cut-off Datum) + 1. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_followup_ae_ta.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_fu_ae_ta_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/TA

25MAY2023 / 03:16

Anhang 4-M2: Supgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO-001 (nach Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien)

Anhang 4-M2.1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 - LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Anhang 4-M2.1.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	5 (29,4)
Lebend	12 (70,6)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [7,23; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	74,3 [45,0; 89,6]
≥ 24 Monate	74,3 [45,0; 89,6]
≥ 36 Monate	74,3 [45,0; 89,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	34,40
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

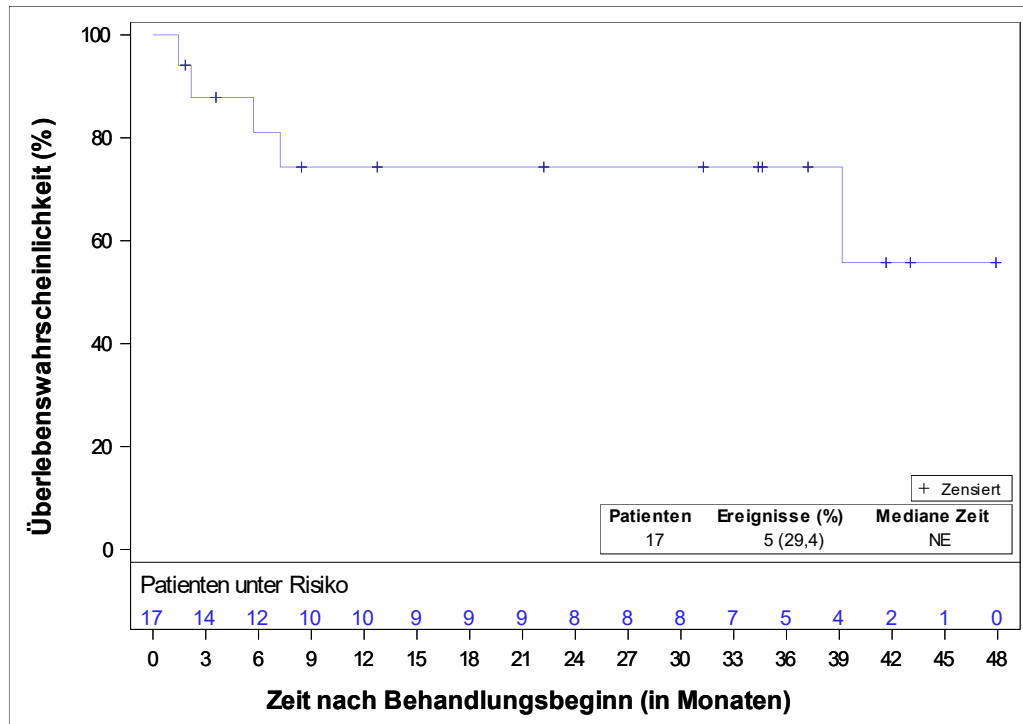
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M2.1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	4 (23,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (17,6)
Zensiert	10 (58,8)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	7 (41,2)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (5,9)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	2 (11,8)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	39,16 [5,32; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	66,3 [36,8; 84,5]
≥ 24 Monate	56,8 [27,0; 78,3]
≥ 30 Monate	56,8 [27,0; 78,3]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	33,12
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

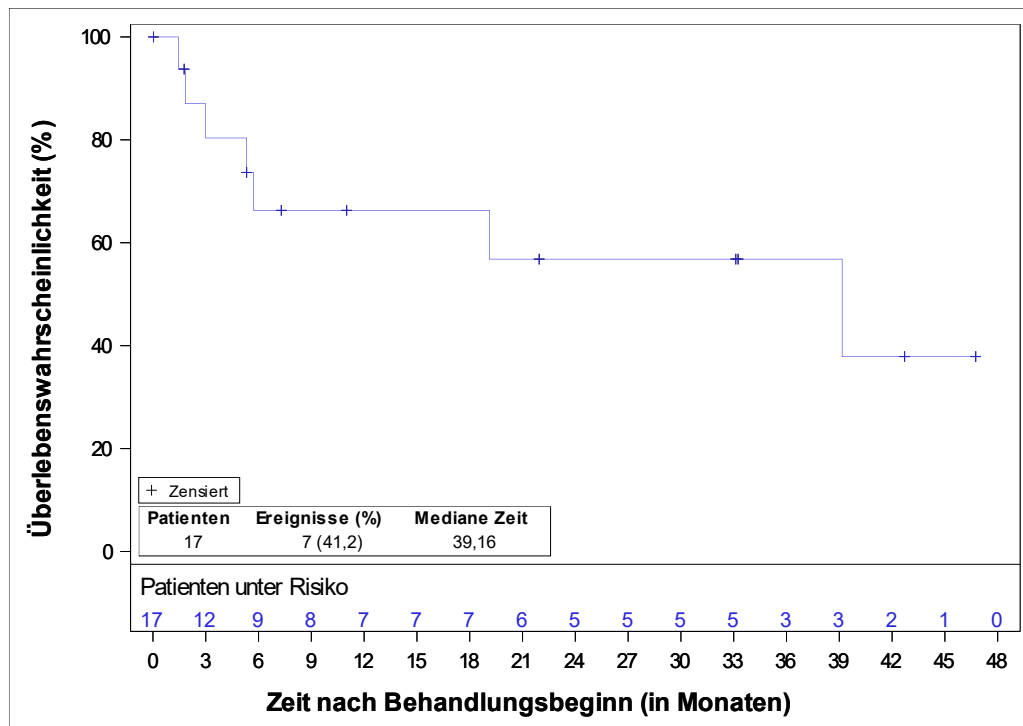
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_pfskm_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M2.1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 5: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (5,9)
Partielles Ansprechen (PR)	7 (41,2)
Stabile Erkrankung (SD)	4 (23,5)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	2 (11,8)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (5,9)
Nicht auswertbar	4 (23,5)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	10 (58,8) [32,9; 81,6]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 6: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechraten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Objektive Ansprechraten (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechraten [95%-KI] ^b	8 (47,1) [23,0; 72,2]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 7: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	8
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	1 (12,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (12,5)
Zensiert	6 (75,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	5 (62,5)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (12,5)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	37,19 [17,28; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥ 12 Monate	100,0 [100,0; 100,0]
≥ 18 Monate	80,0 [20,4; 96,9]
≥ 24 Monate	80,0 [20,4; 96,9]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

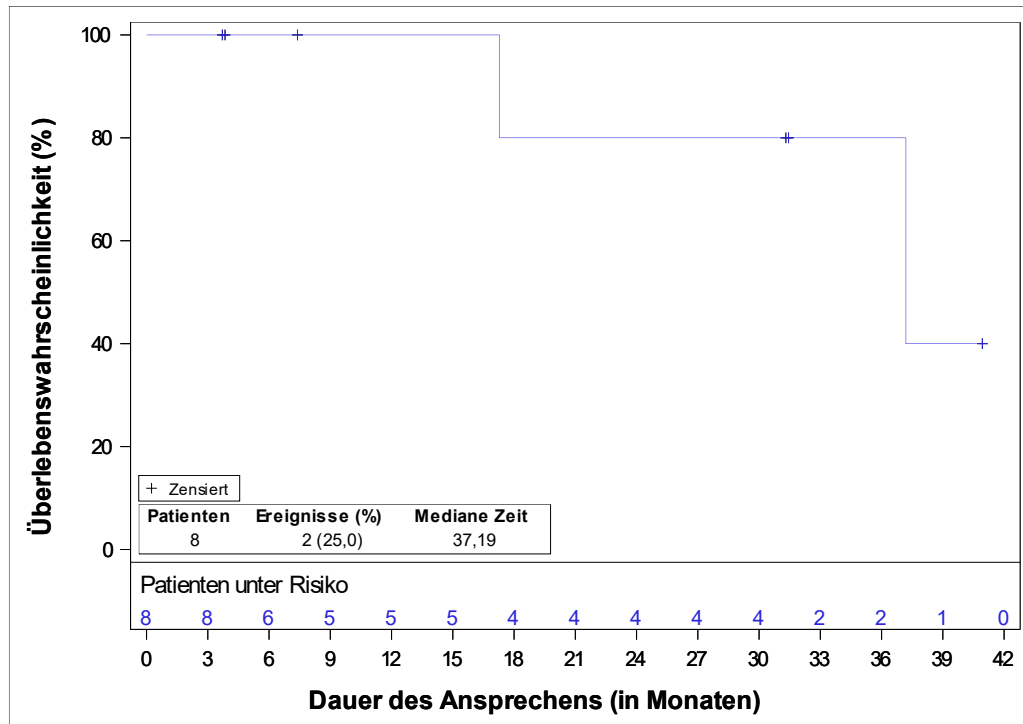
Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_tasgp0_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 9: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	8
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,92 (1,64; 3,65)
Q1-Q3	1,76-2,74
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	5 (62,5)
≥ 2 und < 4 Monate	3 (37,5)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	0 (0,0)
max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M2.1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 10: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	33,84 [1,81; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (84,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,81; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

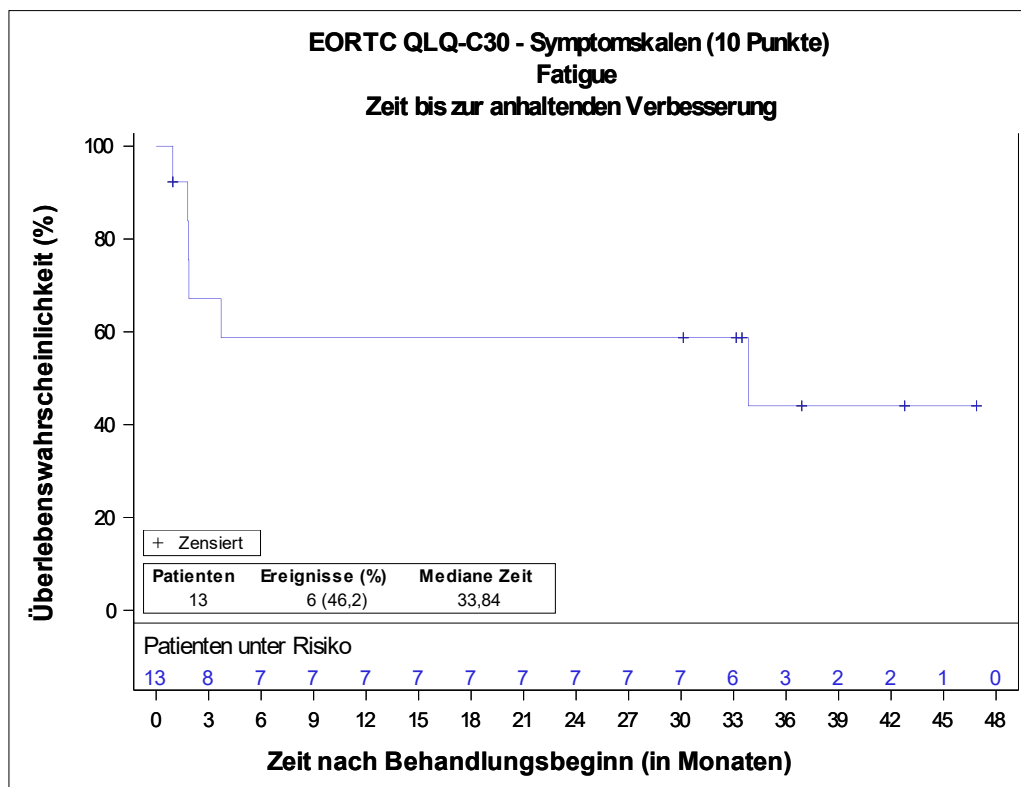
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 11: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

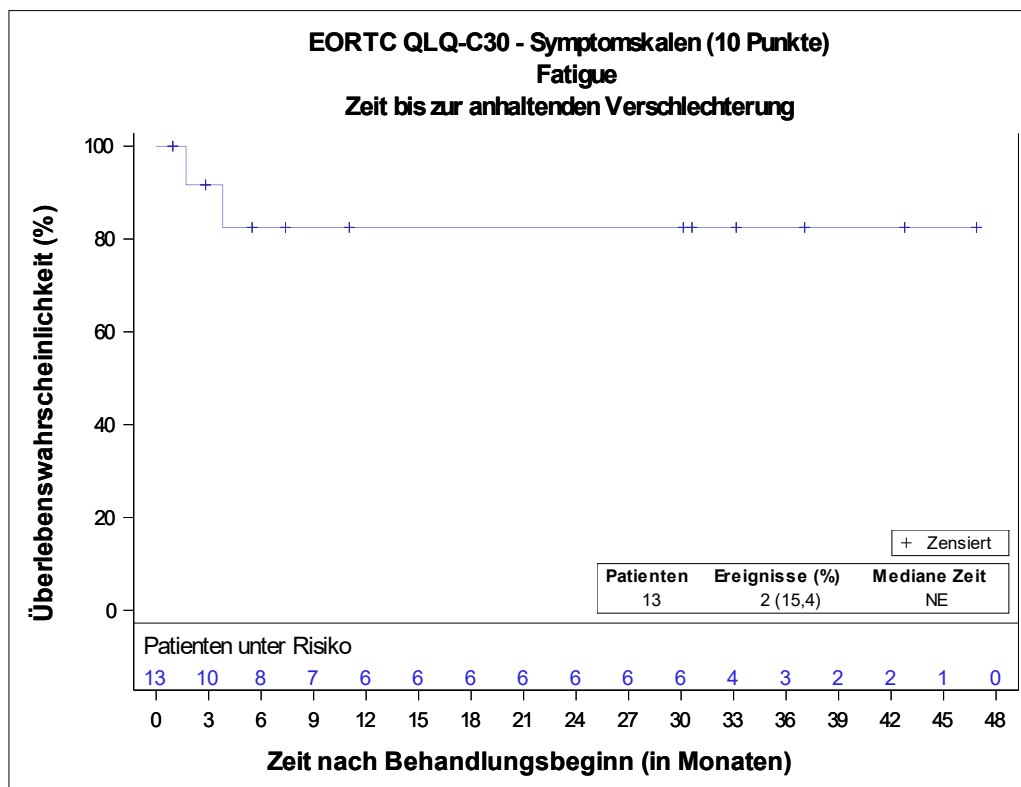
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 12: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbfa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 13: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (61,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (38,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	20,47 [3,65; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

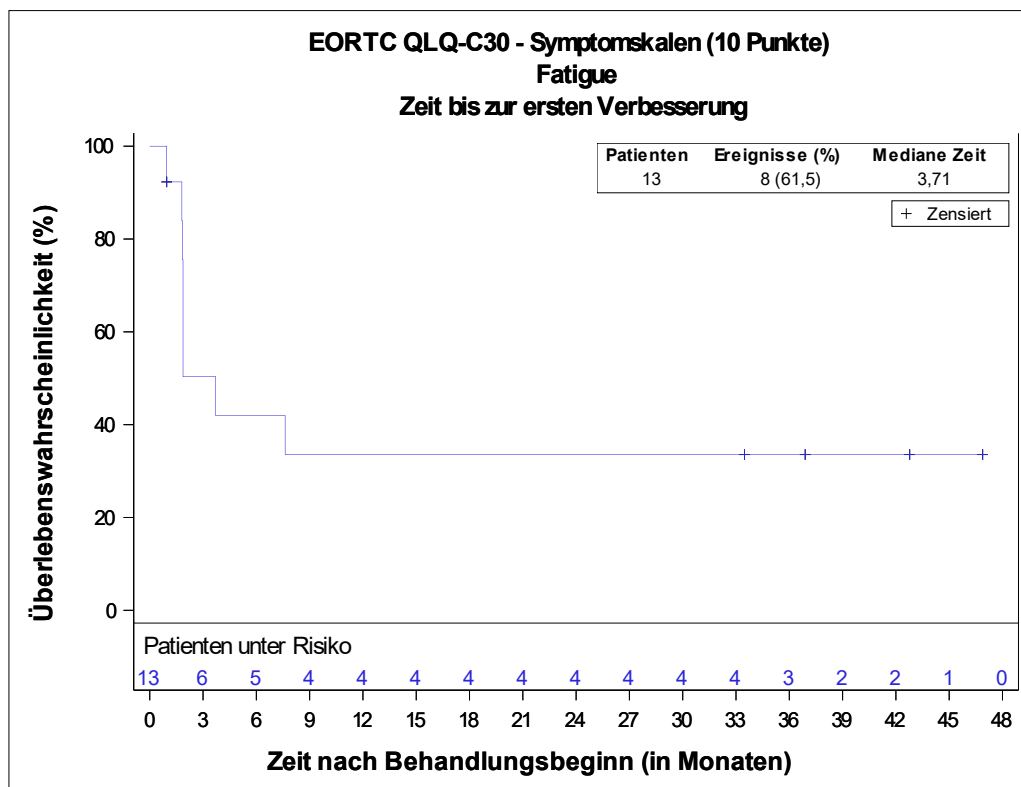
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfffa_10p_tasgp0_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

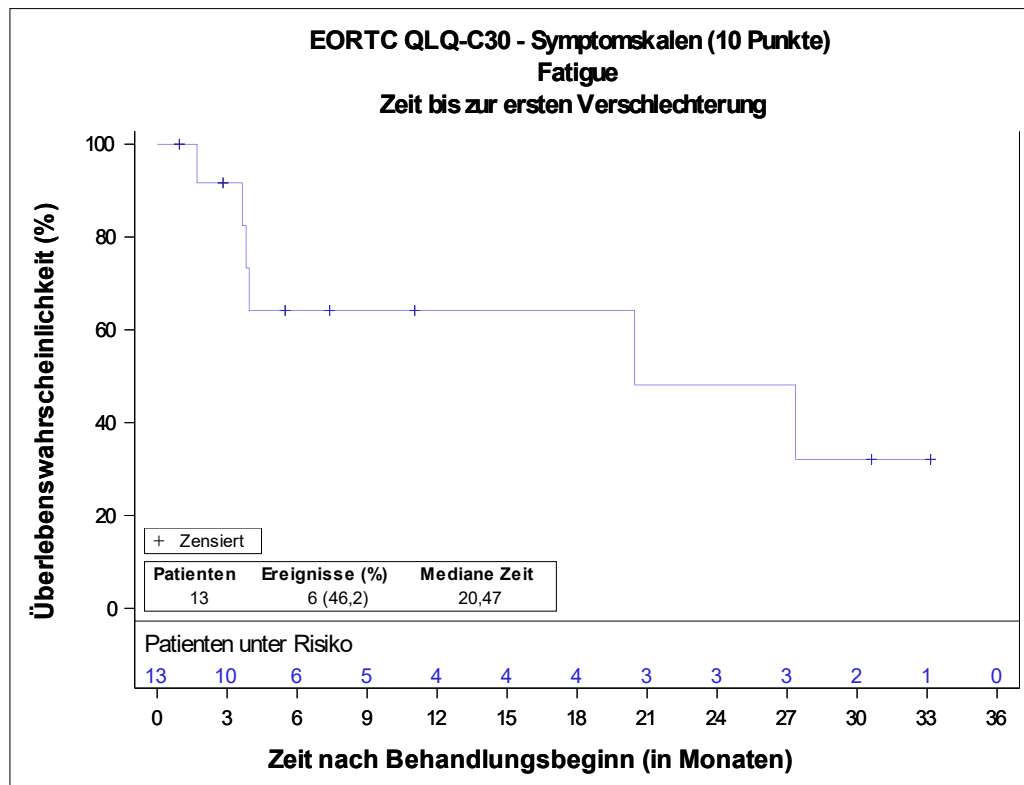
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Fatigue (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfajfa_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 15: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfjfa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 16: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)
Zyklus 5 Tag 1	5 (45,5)	2 (18,2)	4 (36,4)
Zyklus 7 Tag 1	5 (55,6)	1 (11,1)	3 (33,3)
Zyklus 9 Tag 1	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	5 (62,5)	0 (0,0)	3 (37,5)
Zyklus 16 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)
Zyklus 25 Tag 1	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (100,0)	0 (0,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

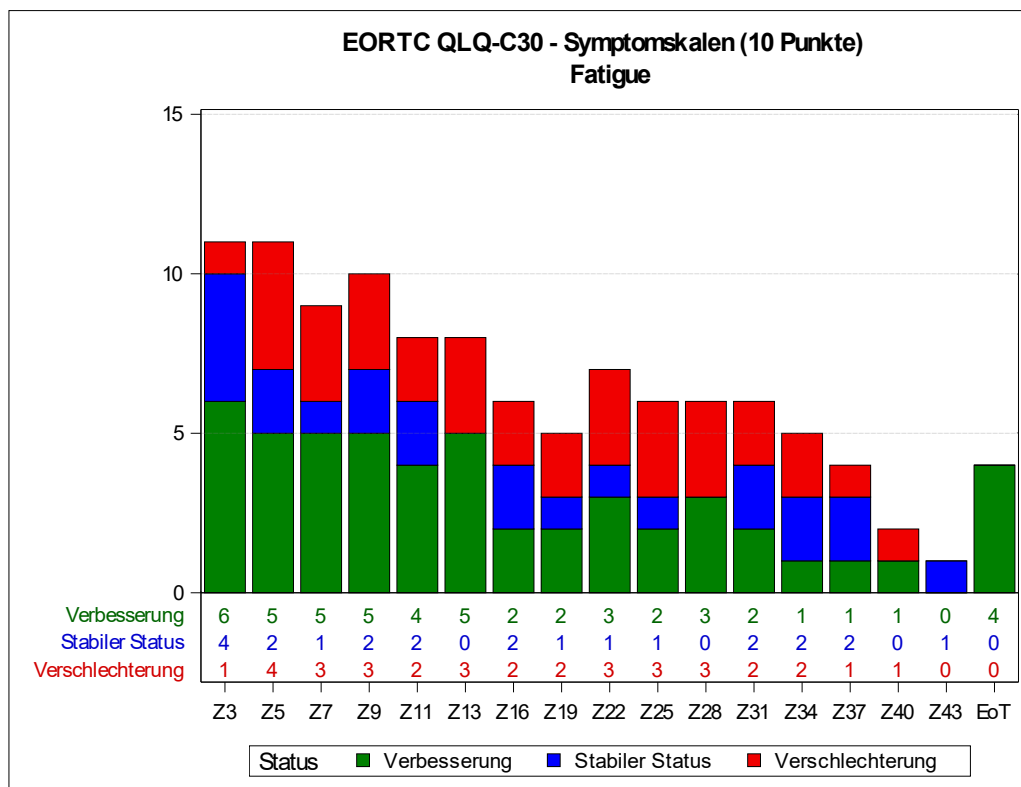
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfj_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 17: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 18: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	47,0 (33,99)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-8,05
[95%-KI] ^c	[-22,36, 6,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-5,50
[95%-KI] ^c	[-19,79, 8,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-9,05
[95%-KI] ^c	[-24,84, 6,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-10,40
[95%-KI] ^c	[-25,38, 4,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-10,57
[95%-KI] ^c	[-27,39, 6,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-1,73
[95%-KI] ^c	[-18,47, 15,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,04
[95%-KI] ^c	[-23,38, 15,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	7,38
[95%-KI] ^c	[-13,80, 28,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	4,42
[95%-KI] ^c	[-13,48, 22,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,39
[95%-KI] ^c	[-14,97, 23,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	3,46
[95%-KI] ^c	[-15,89, 22,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	3,46
[95%-KI] ^c	[-15,89, 22,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,88
[95%-KI] ^c	[-19,30, 23,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,90
[95%-KI] ^c	[-19,79, 27,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-8,23
[95%-KI] ^c	[-41,90, 25,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-16,11
[95%-KI] ^c	[-63,98, 31,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,88
[95%-KI] ^c	[-35,33, 13,58]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

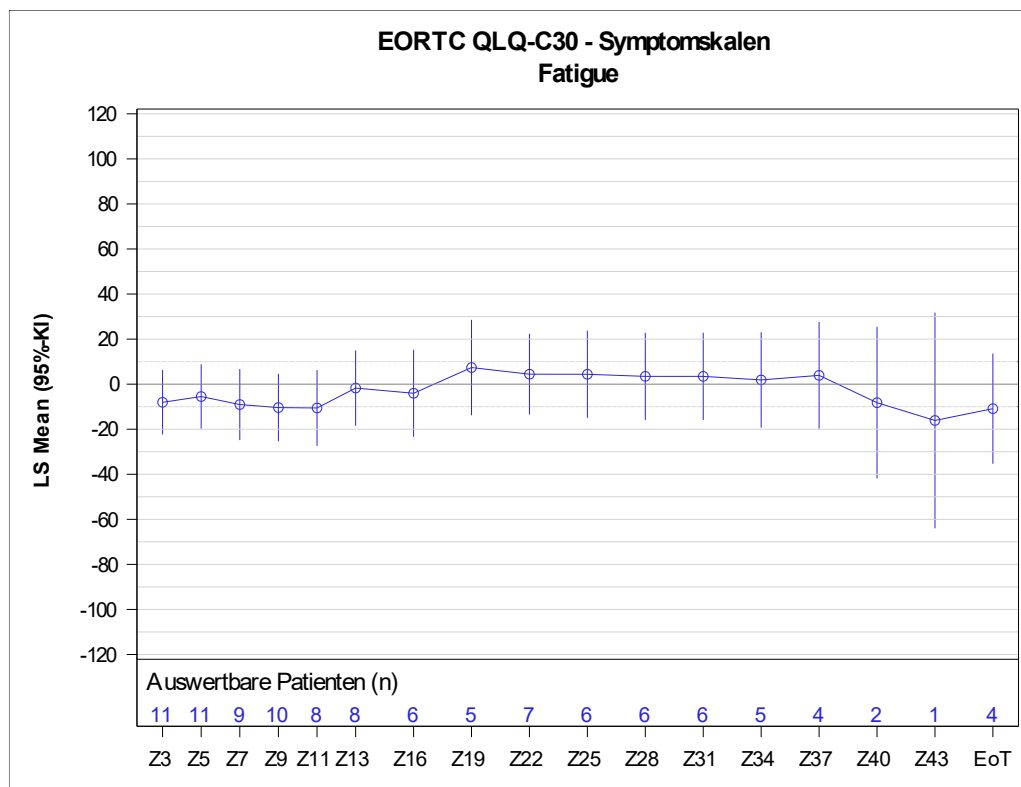
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 20: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,7)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (92,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

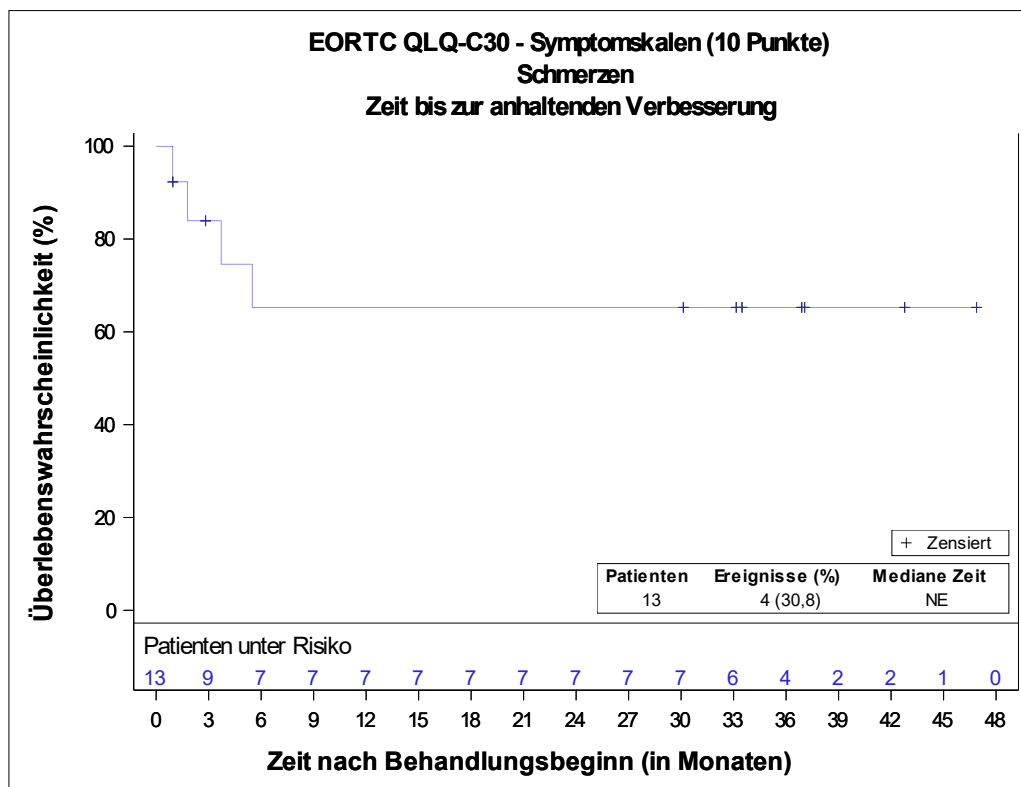
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 21: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

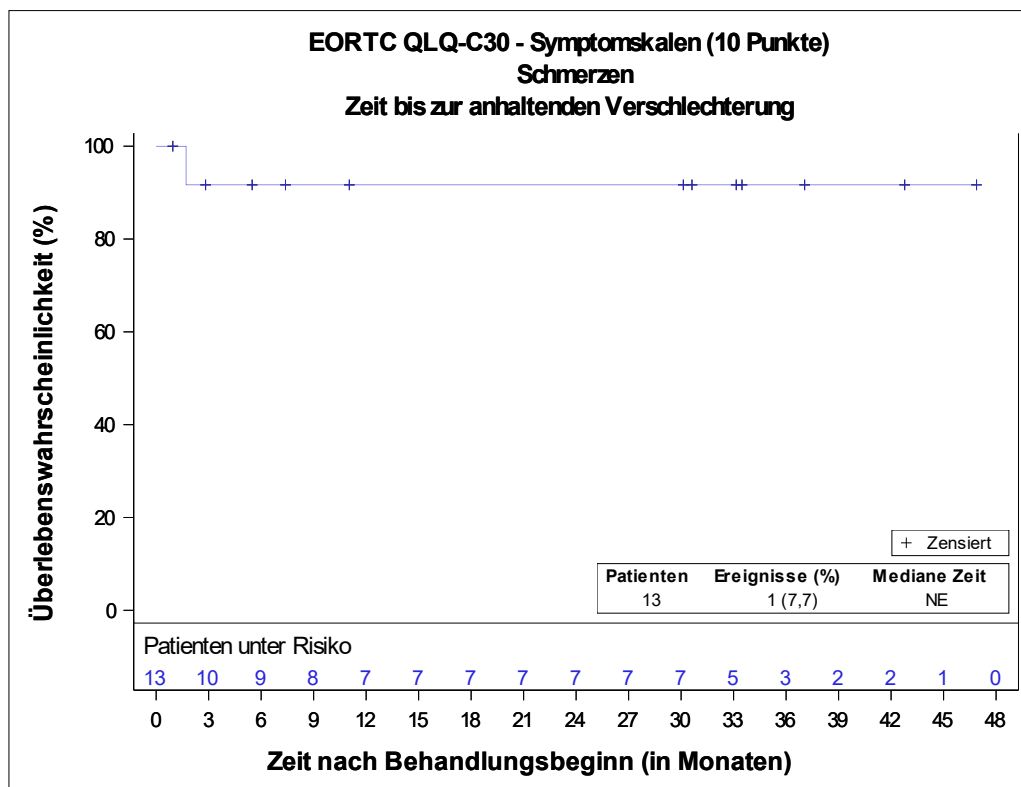
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 22: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbpa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

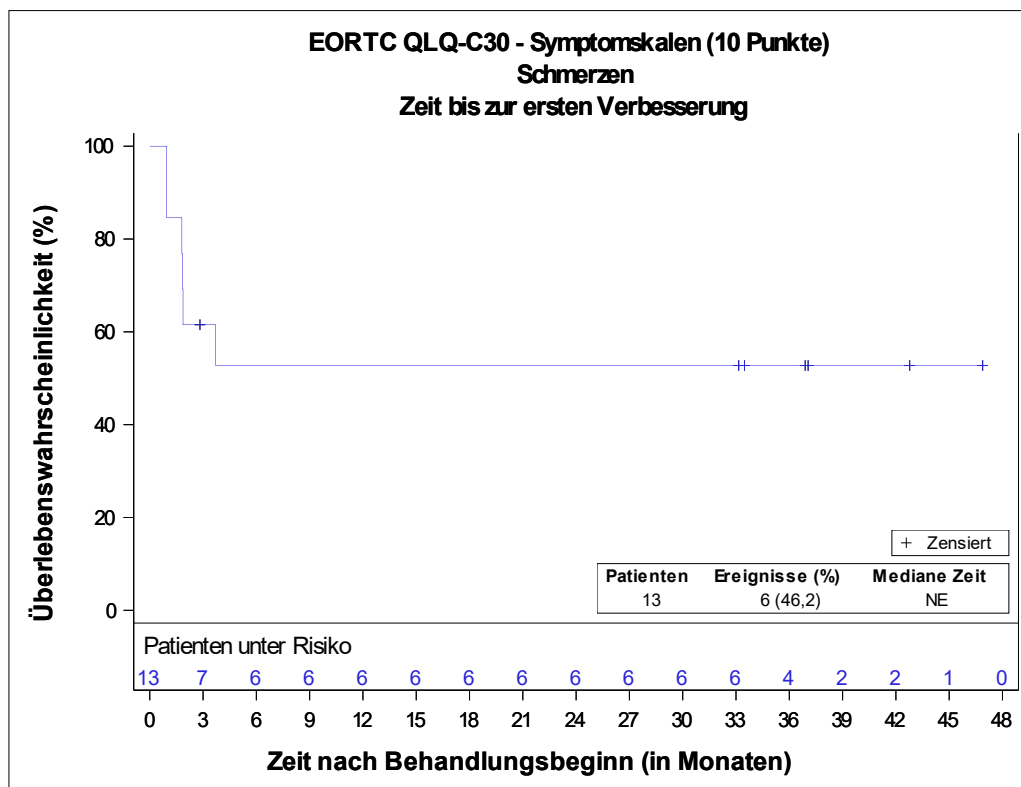
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 23: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (61,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,83 [3,02; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 24: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

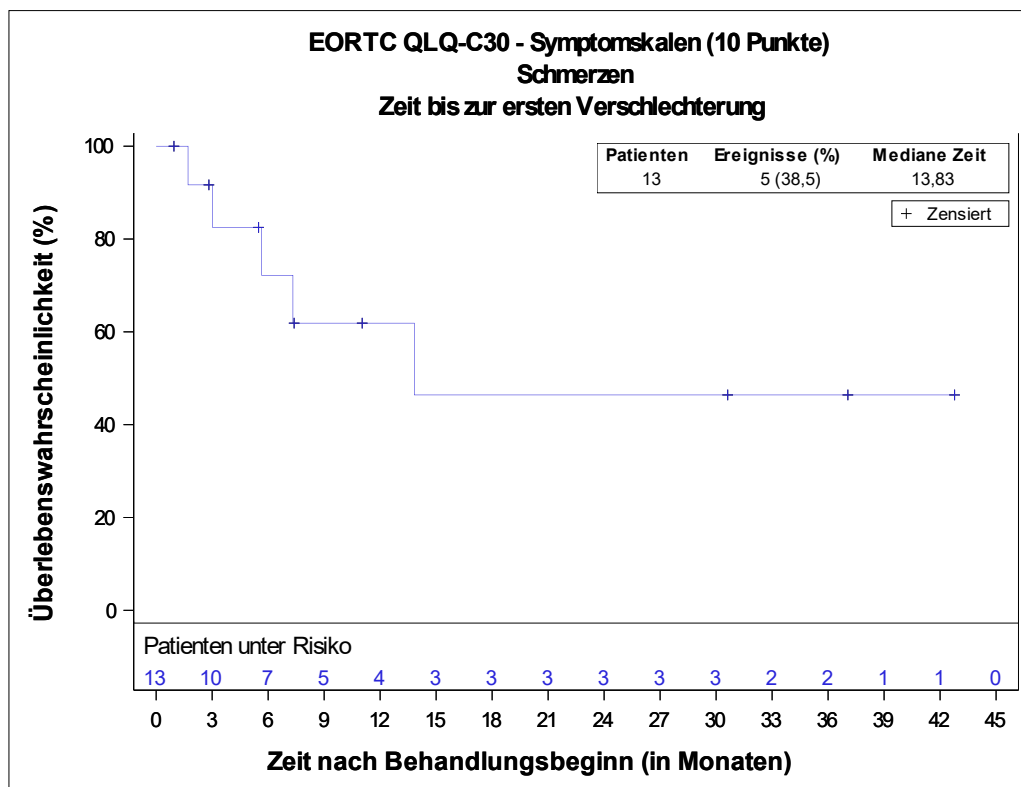
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 25: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstf_bpa_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 26: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Zyklus 5 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	2 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

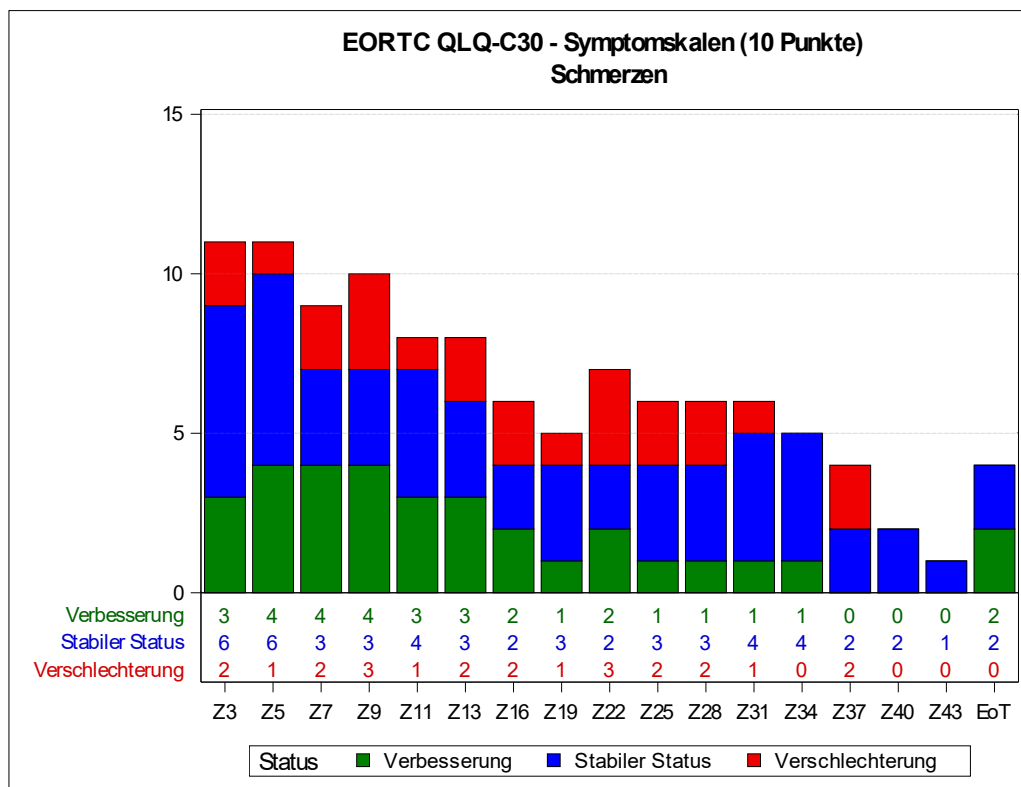
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 27: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspabc_10p_tasgp0_eff.rf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 28: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	34,6 (36,93)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-0,94
[95%-KI] ^c	[-12,75, 10,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-9,03
[95%-KI] ^c	[-20,75, 2,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-9,06
[95%-KI] ^c	[-22,01, 3,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-4,32
[95%-KI] ^c	[-16,61, 7,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-13,60
[95%-KI] ^c	[-27,36, 0,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-2,83
[95%-KI] ^c	[-16,57, 10,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-7,05
[95%-KI] ^c	[-22,91, 8,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-5,30
[95%-KI] ^c	[-22,68, 12,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	1,81
[95%-KI] ^c	[-12,87, 16,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,97
[95%-KI] ^c	[-13,92, 17,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,81
[95%-KI] ^c	[-16,70, 15,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-9,14
[95%-KI] ^c	[-25,03, 6,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,63
[95%-KI] ^c	[-26,01, 8,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,50
[95%-KI] ^c	[-18,02, 21,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-11,70
[95%-KI] ^c	[-39,37, 15,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-11,70
[95%-KI] ^c	[-50,69, 27,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,41
[95%-KI] ^c	[-14,51, 27,34]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

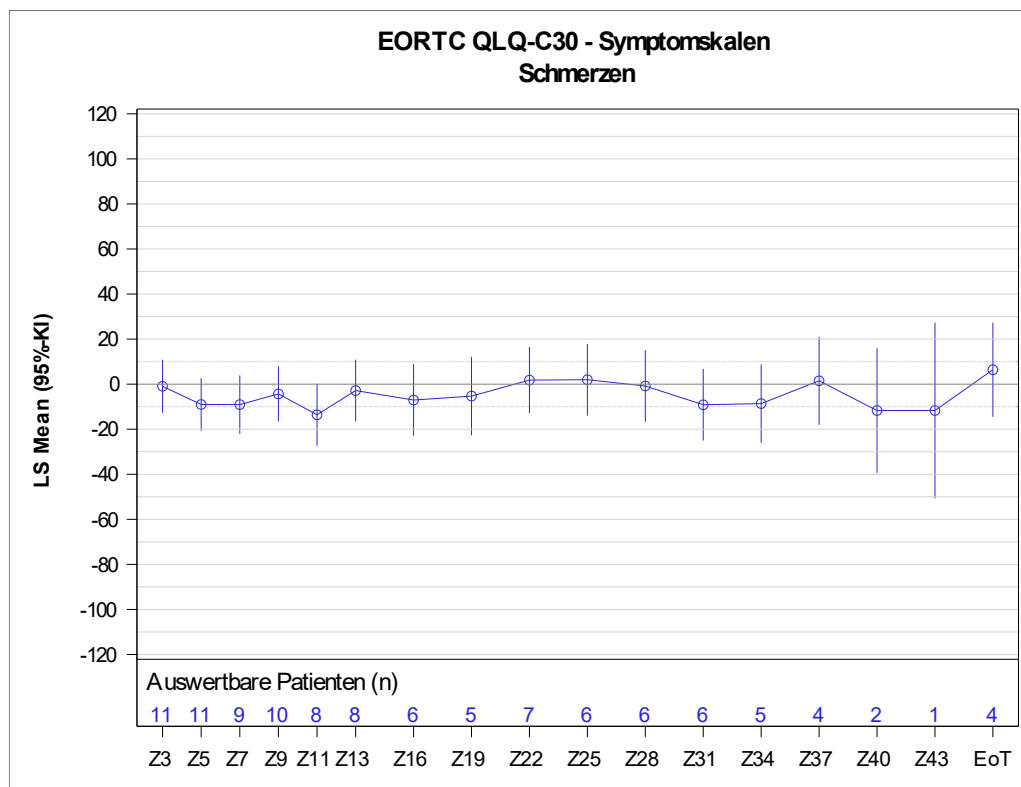
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 30: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,84; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

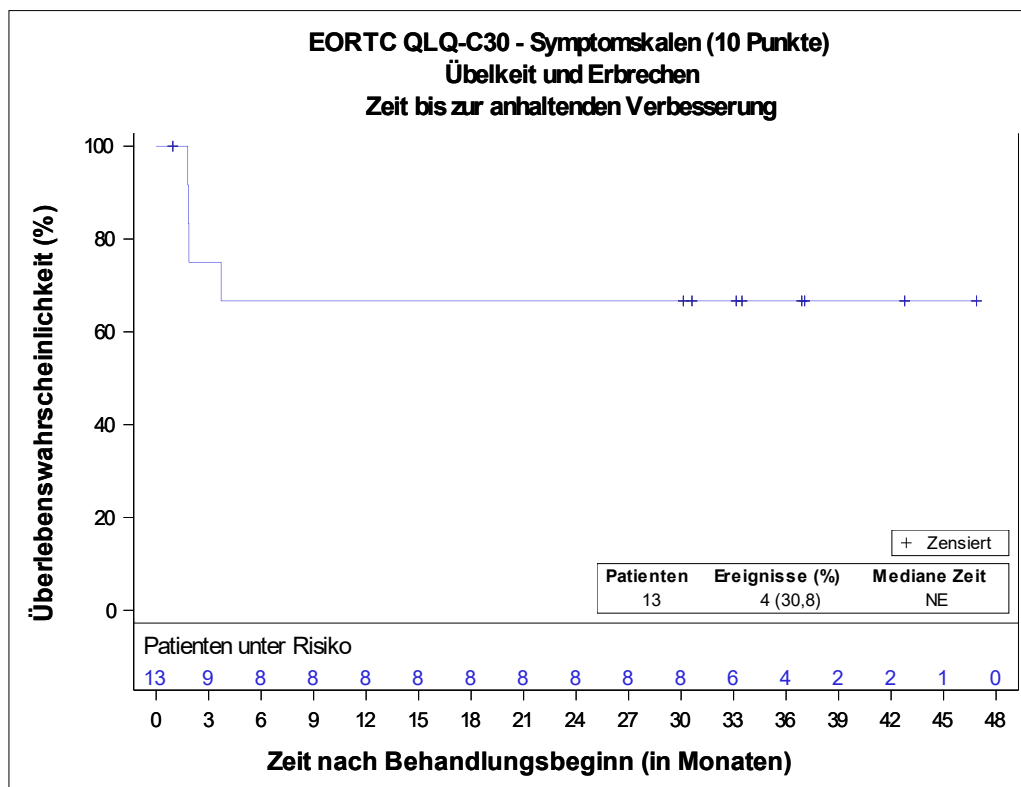
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 31: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

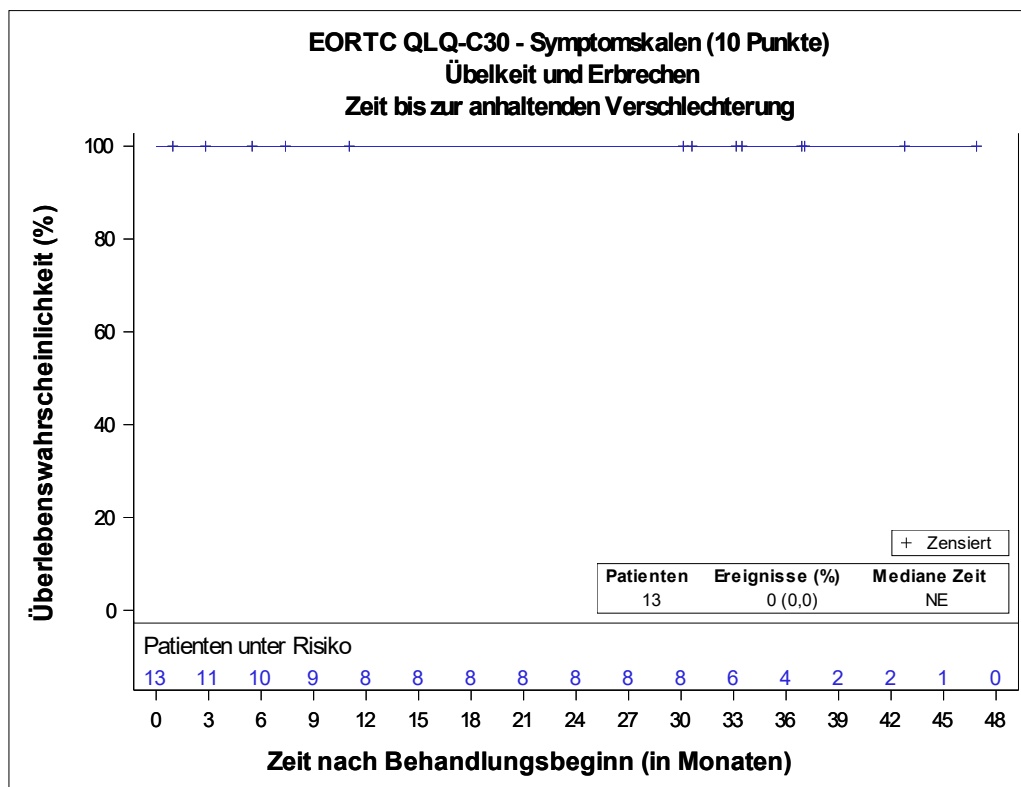
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 32: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

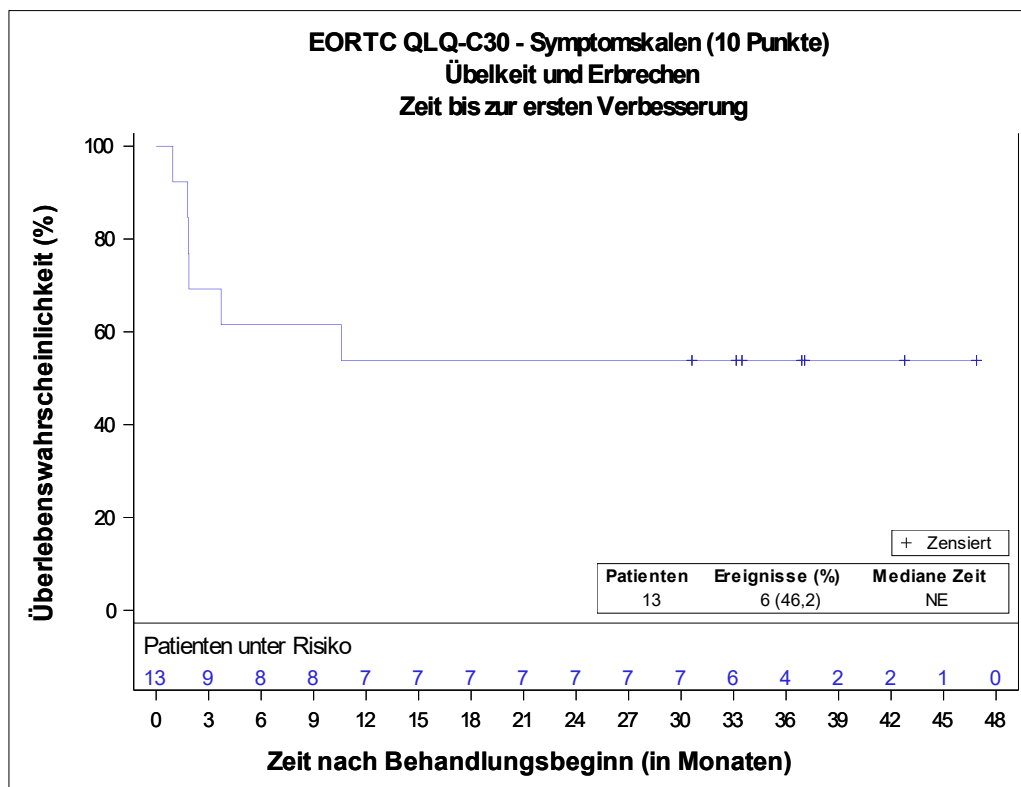
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 33: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,84; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [8,15; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfnv_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 34: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

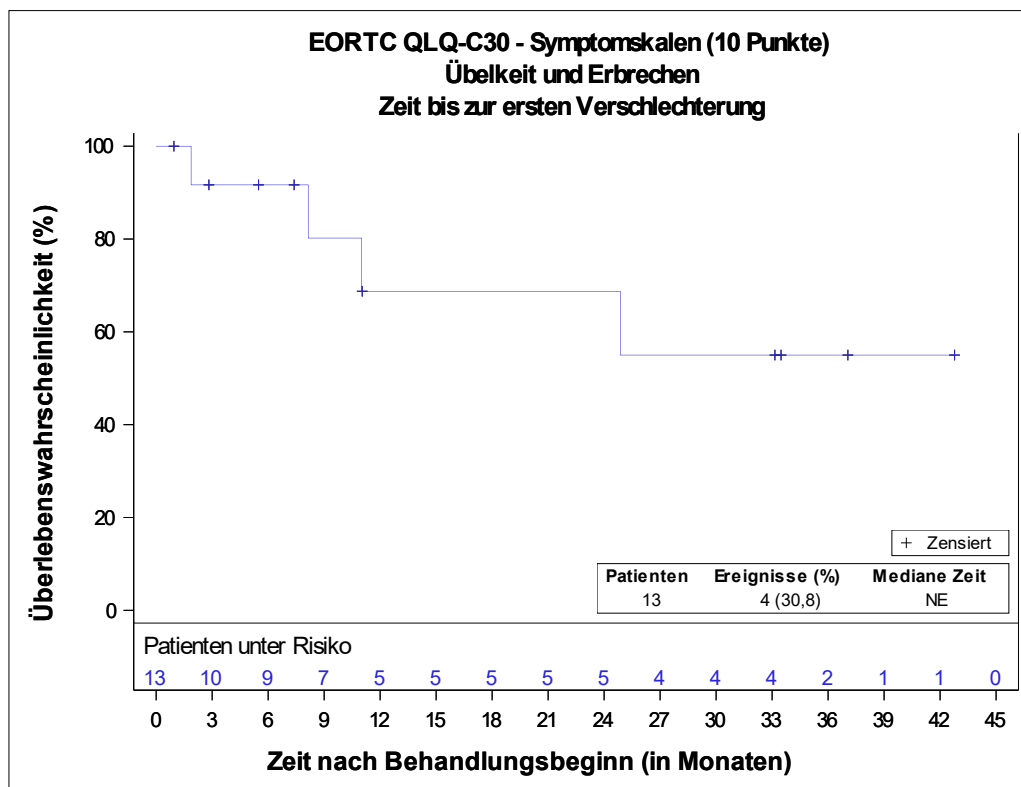
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfanv_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 35: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbtnv_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 36: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (22,2)	7 (77,8)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (20,0)	7 (70,0)	1 (10,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	6 (85,7)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	1 (25,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

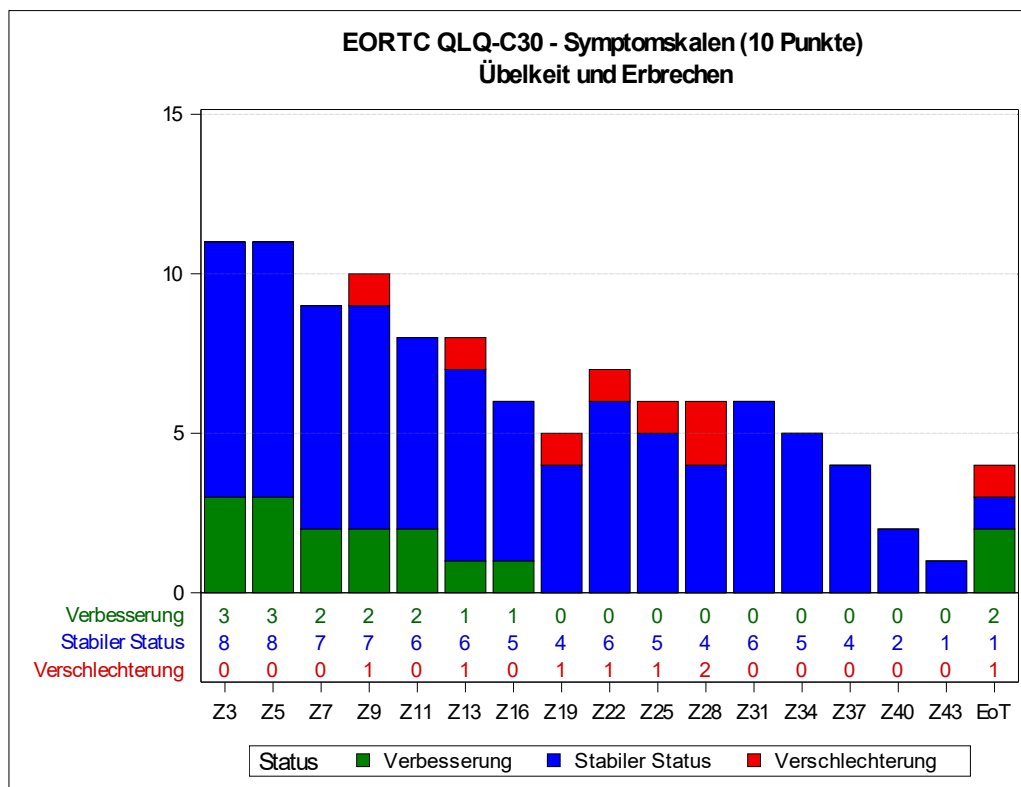
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 37: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 38: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	14,1 (17,80)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-3,94
[95%-KI] ^c	[-7,71, -0,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-4,04
[95%-KI] ^c	[-7,84, -0,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-3,61
[95%-KI] ^c	[-7,78, 0,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-2,07
[95%-KI] ^c	[-6,02, 1,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-5,13
[95%-KI] ^c	[-9,52, -0,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-0,96
[95%-KI] ^c	[-5,36, 3,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,04
[95%-KI] ^c	[-10,12, 0,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,52
[95%-KI] ^c	[-7,11, 4,07]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-0,25
[95%-KI] ^c	[-4,96, 4,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,08
[95%-KI] ^c	[-7,19, 3,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,70
[95%-KI] ^c	[-4,41, 5,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,86
[95%-KI] ^c	[-9,96, 0,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,86
[95%-KI] ^c	[-10,45, 0,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,86
[95%-KI] ^c	[-11,10, 1,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-4,86
[95%-KI] ^c	[-13,66, 3,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-4,86
[95%-KI] ^c	[-17,30, 7,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,27
[95%-KI] ^c	[-0,20, 12,74]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

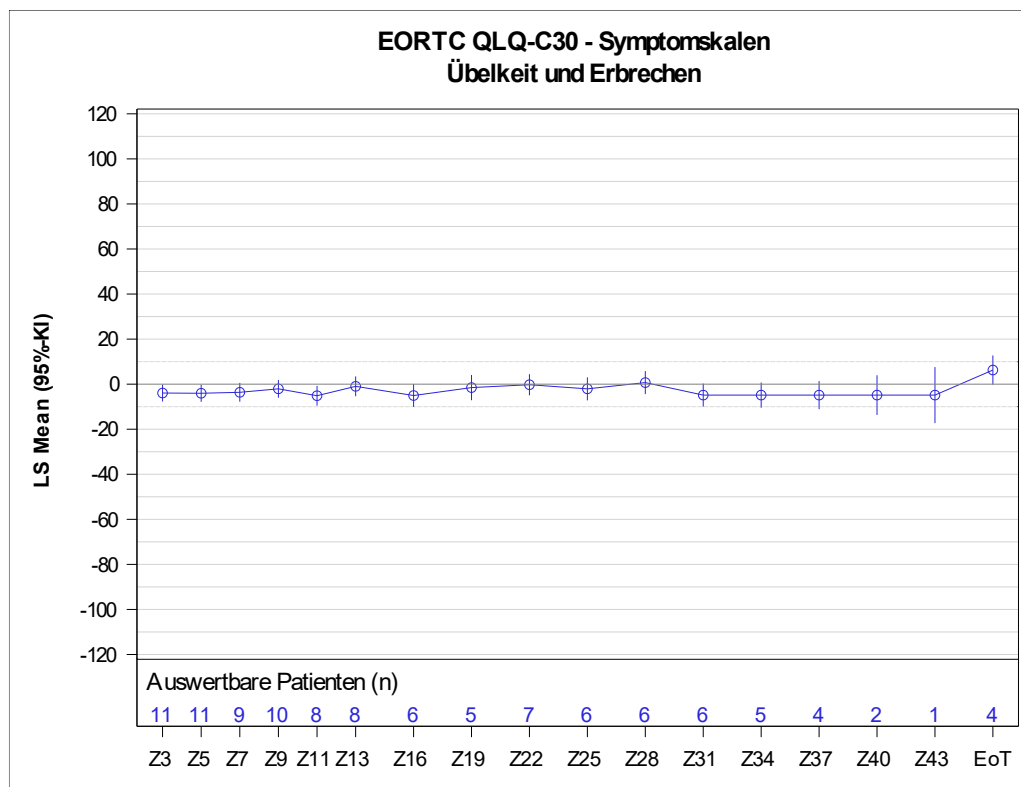
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvrn_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 39: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 40: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (84,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,16; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (84,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	40,02 [27,63; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

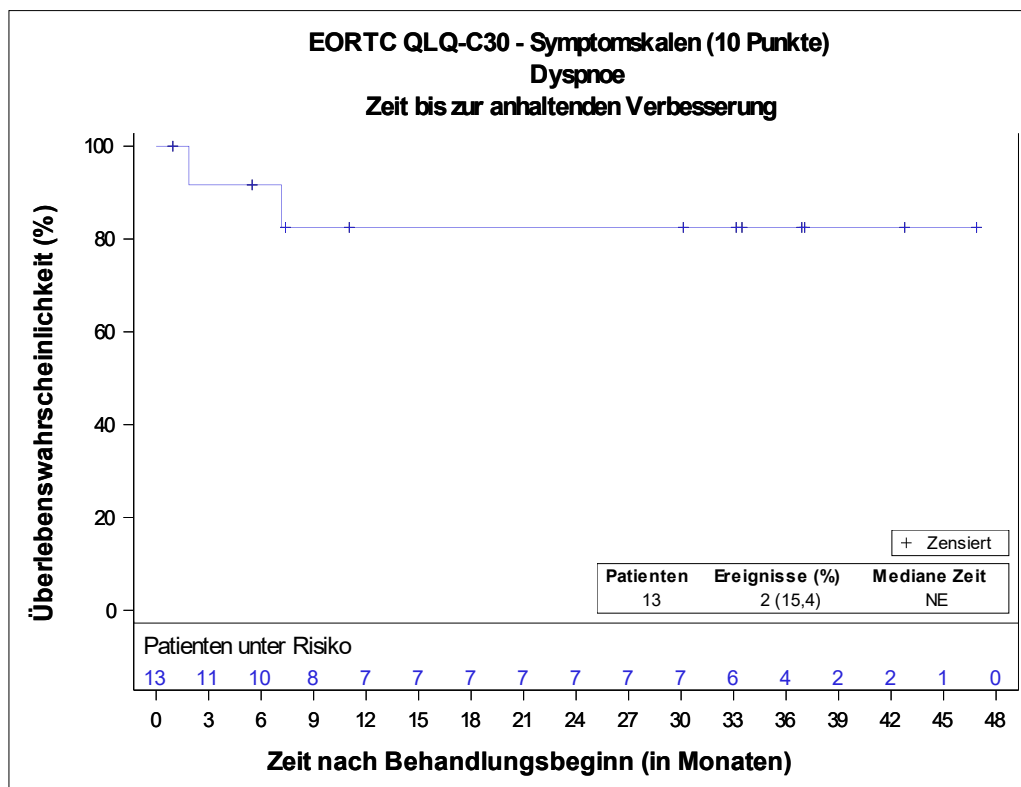
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 41: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

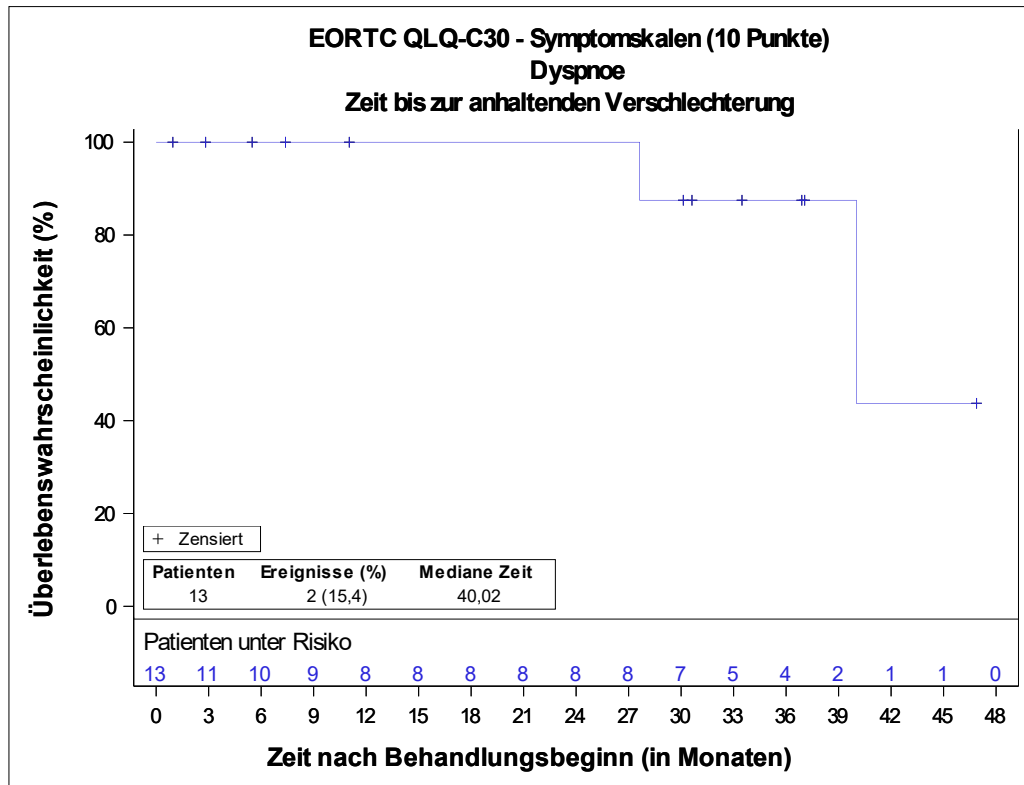
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 42: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

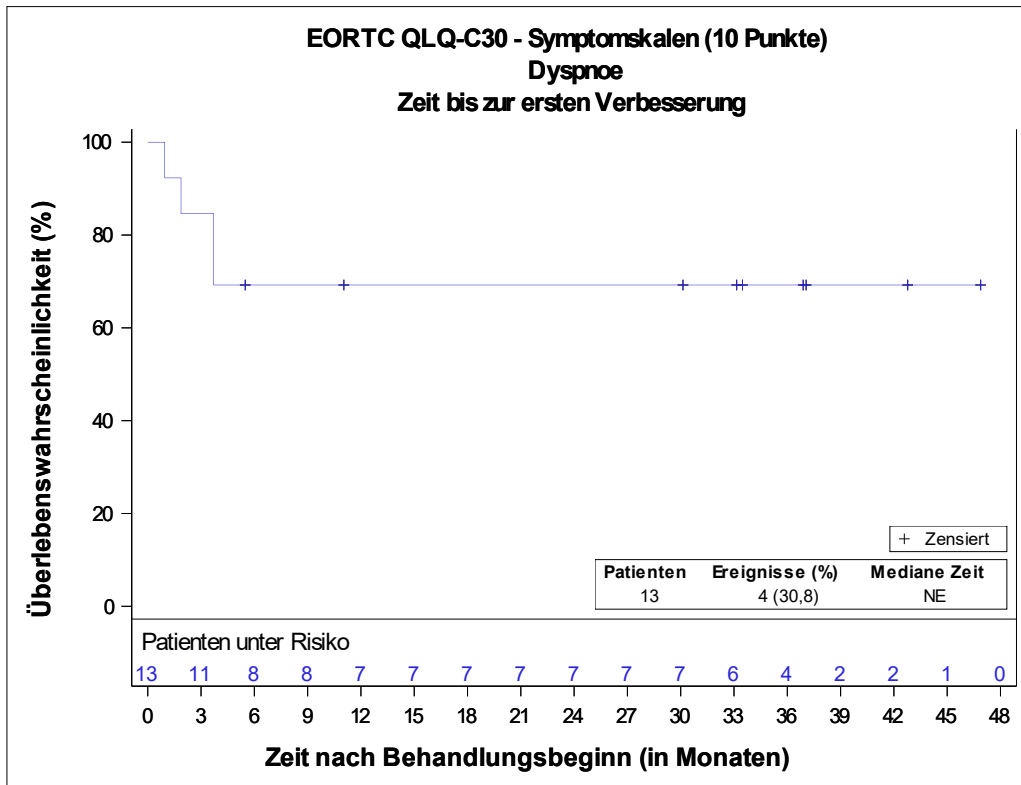
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 43: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	20,47 [3,81; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 44: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

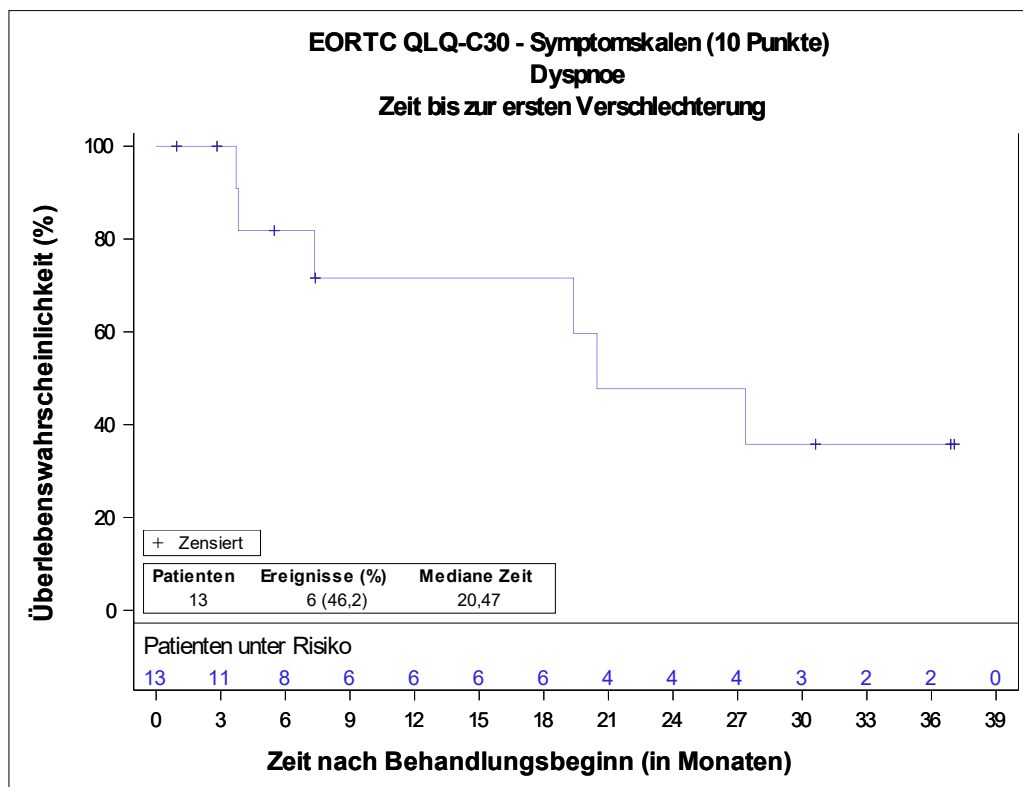
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 45: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 46: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	1 (9,1)	10 (90,9)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	9 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (10,0)	7 (70,0)	2 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	2 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

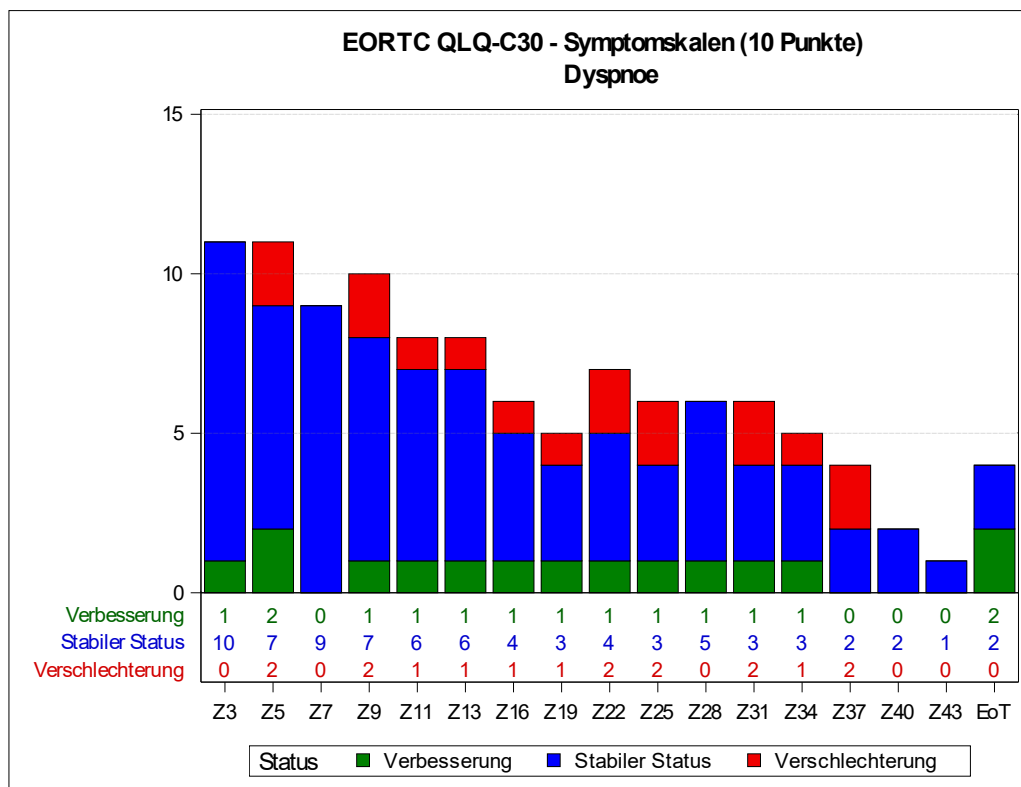
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_y_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 47: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdyc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 48: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	15,4 (25,88)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-0,85
[95%-KI] ^c	[-9,33, 7,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-0,30
[95%-KI] ^c	[-8,76, 8,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,80
[95%-KI] ^c	[-8,56, 10,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	3,53
[95%-KI] ^c	[-5,35, 12,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-1,84
[95%-KI] ^c	[-11,78, 8,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-1,84
[95%-KI] ^c	[-11,78, 8,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,71
[95%-KI] ^c	[-12,17, 10,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,20
[95%-KI] ^c	[-12,36, 12,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	3,41
[95%-KI] ^c	[-7,21, 14,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,85
[95%-KI] ^c	[-6,62, 16,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-6,26
[95%-KI] ^c	[-17,73, 5,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,85
[95%-KI] ^c	[-6,62, 16,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,20
[95%-KI] ^c	[-12,36, 12,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,42
[95%-KI] ^c	[-2,67, 25,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,25
[95%-KI] ^c	[-25,14, 14,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,25
[95%-KI] ^c	[-33,35, 22,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,49
[95%-KI] ^c	[-15,98, 12,99]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

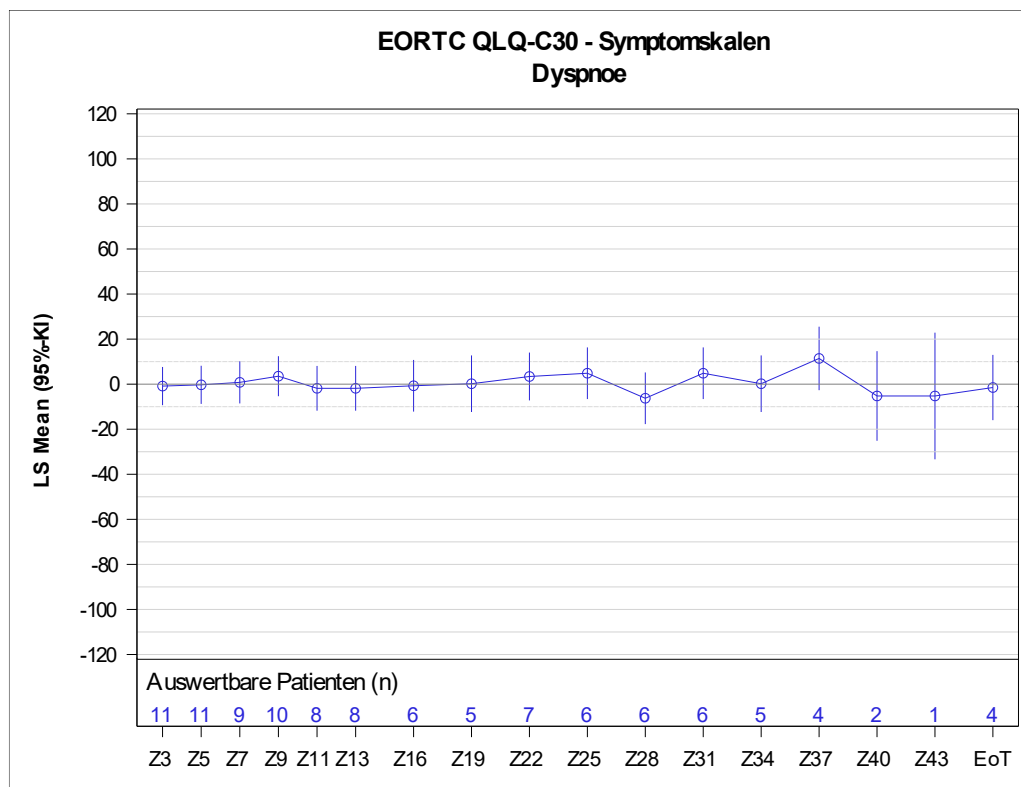
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdymr_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 49: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdylp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 50: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (84,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [30,16; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,7)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (92,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [31,31; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

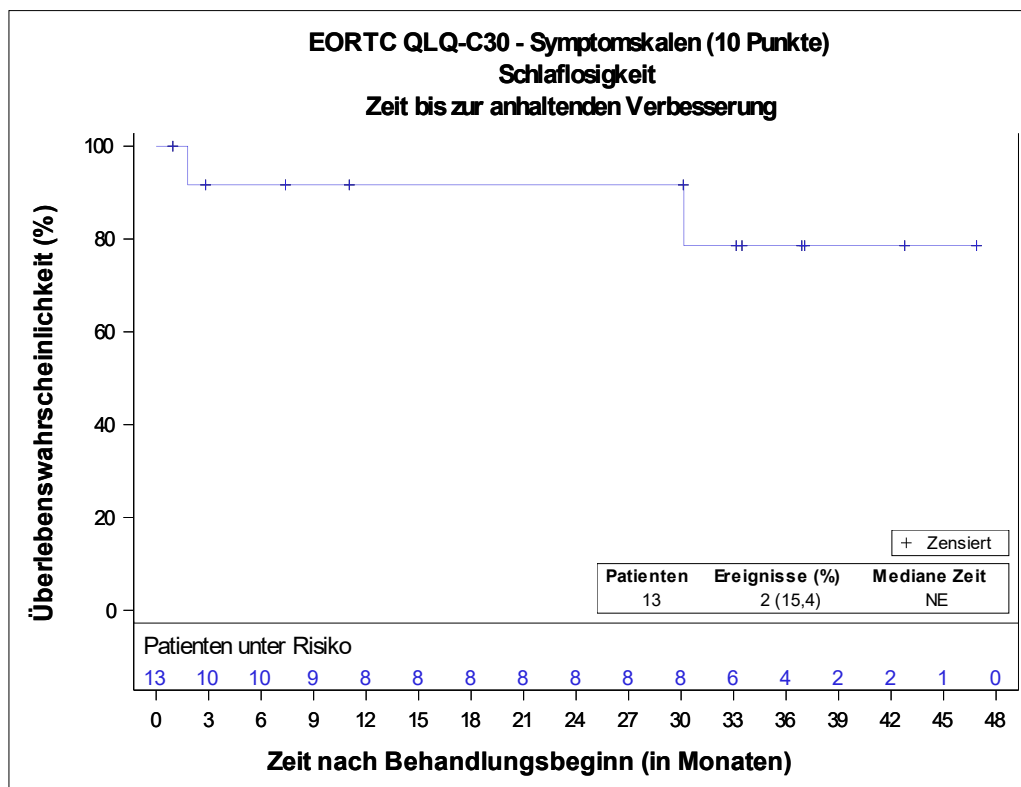
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 51: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

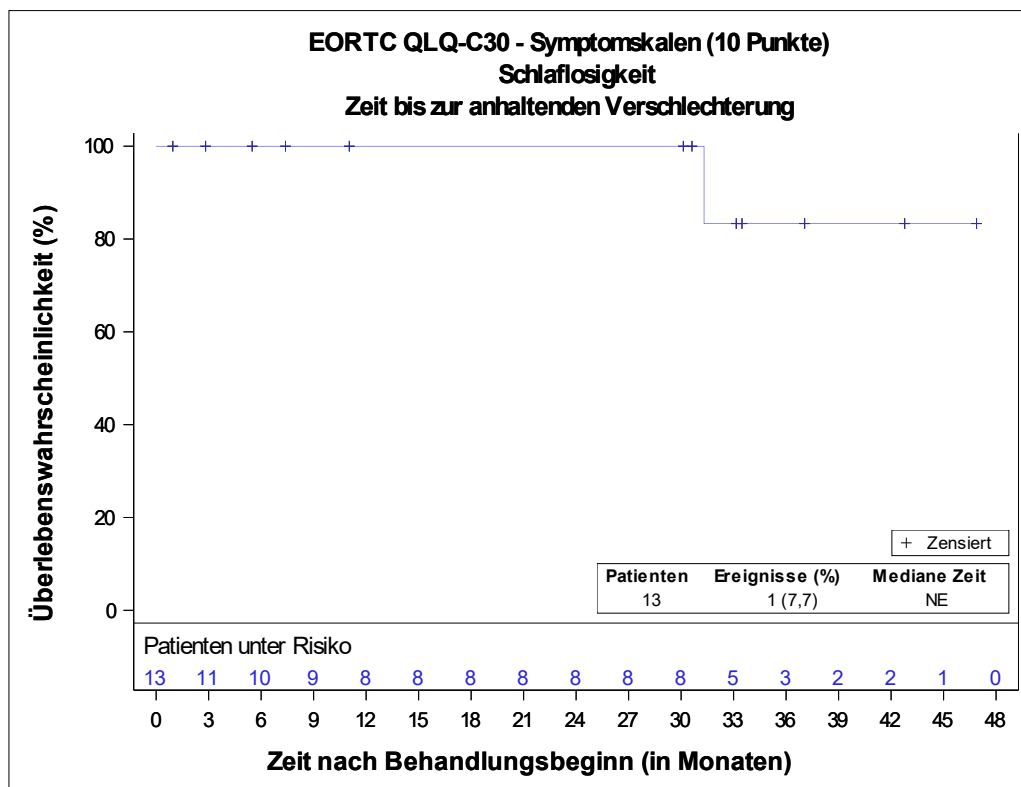
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdasl_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 52: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbsl_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 53: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,83; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,45 [1,84; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

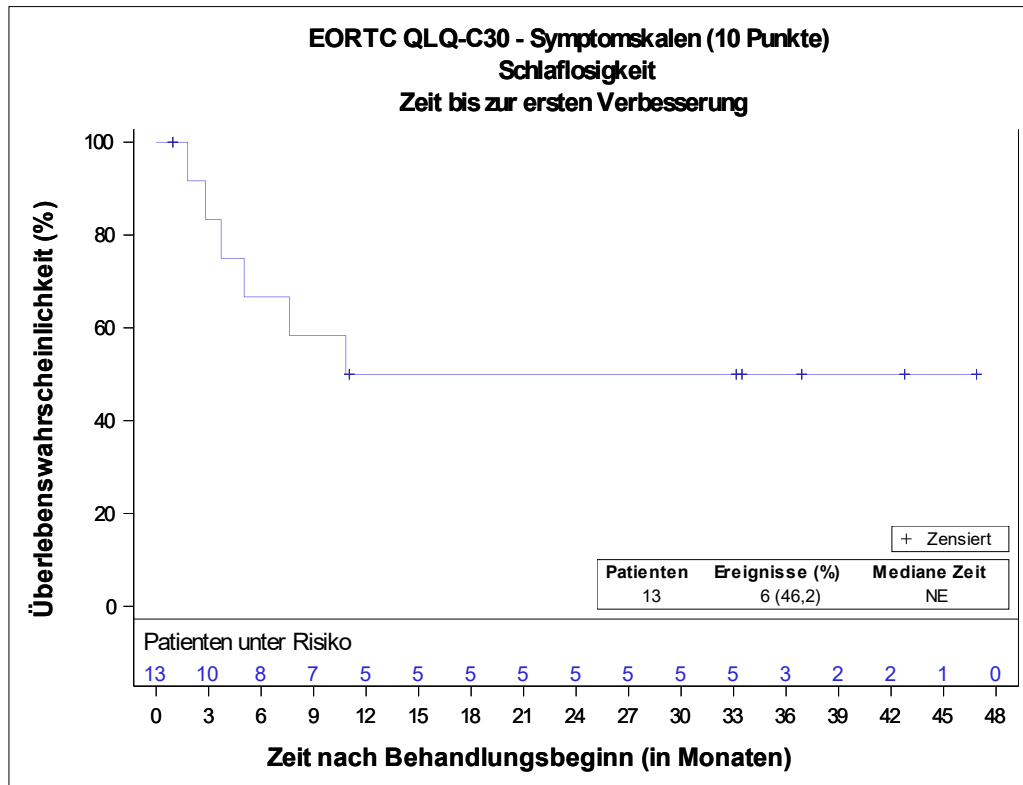
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfsl_10p_tasgp0_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 54: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

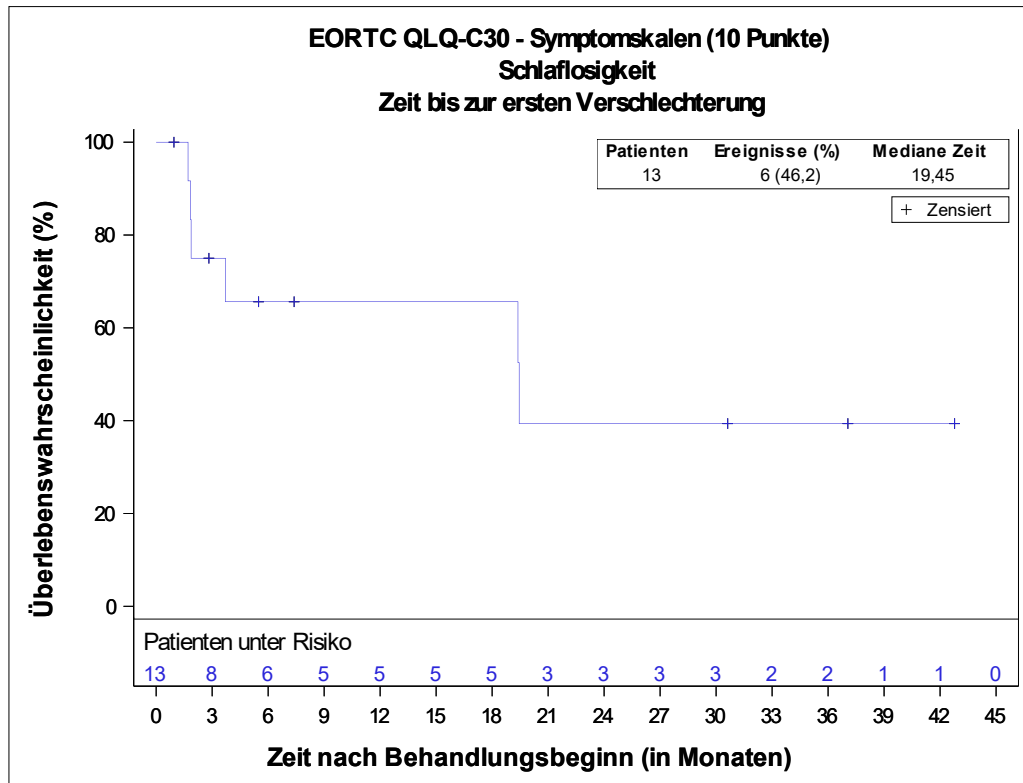
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 55: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 56: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)
Zyklus 5 Tag 1	3 (27,3)	5 (45,5)	3 (27,3)
Zyklus 7 Tag 1	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	1 (10,0)	8 (80,0)	1 (10,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (75,0)	1 (25,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

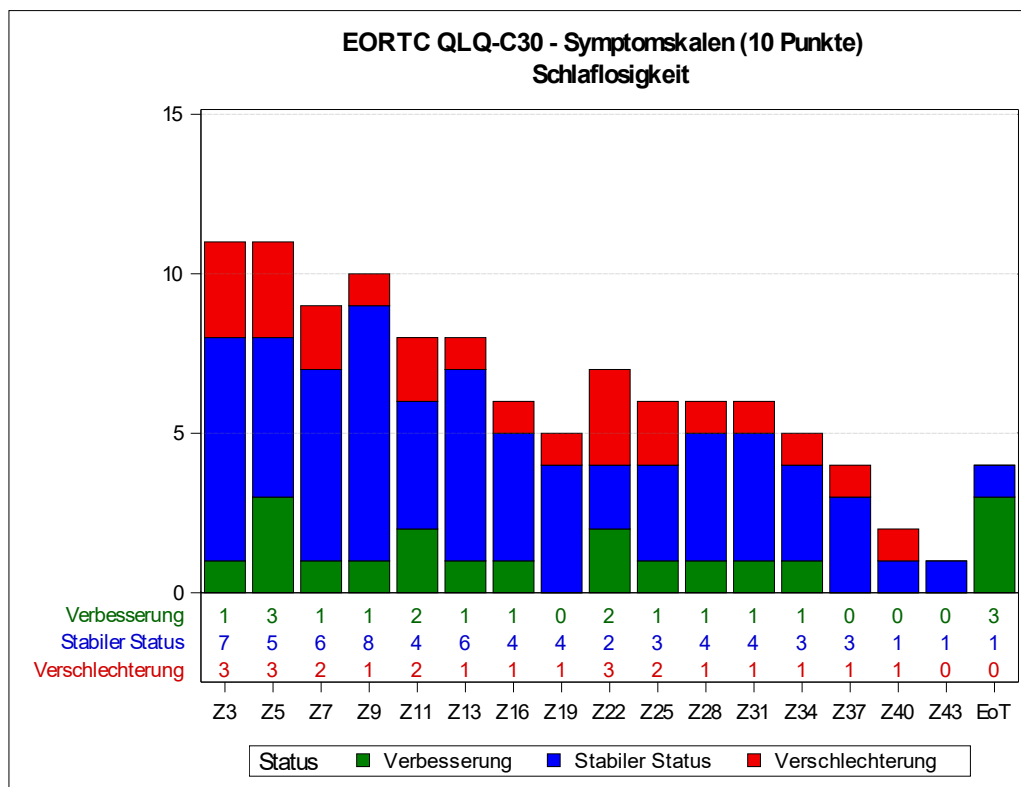
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 57: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslbc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 58: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	30,8 (31,80)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	8,23
[95%-KI] ^c	[-4,51, 20,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	1,04
[95%-KI] ^c	[-11,73, 13,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	8,30
[95%-KI] ^c	[-5,76, 22,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	4,93
[95%-KI] ^c	[-8,42, 18,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-5,22
[95%-KI] ^c	[-20,21, 9,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-2,60
[95%-KI] ^c	[-17,53, 12,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,60
[95%-KI] ^c	[-19,83, 14,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,17
[95%-KI] ^c	[-12,70, 25,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	3,66
[95%-KI] ^c	[-12,28, 19,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,96
[95%-KI] ^c	[-14,28, 20,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,96
[95%-KI] ^c	[-14,28, 20,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,96
[95%-KI] ^c	[-14,28, 20,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,17
[95%-KI] ^c	[-12,70, 25,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	5,74
[95%-KI] ^c	[-15,37, 26,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	14,07
[95%-KI] ^c	[-15,77, 43,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-13,08
[95%-KI] ^c	[-55,43, 29,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-6,63
[95%-KI] ^c	[-28,39, 15,12]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

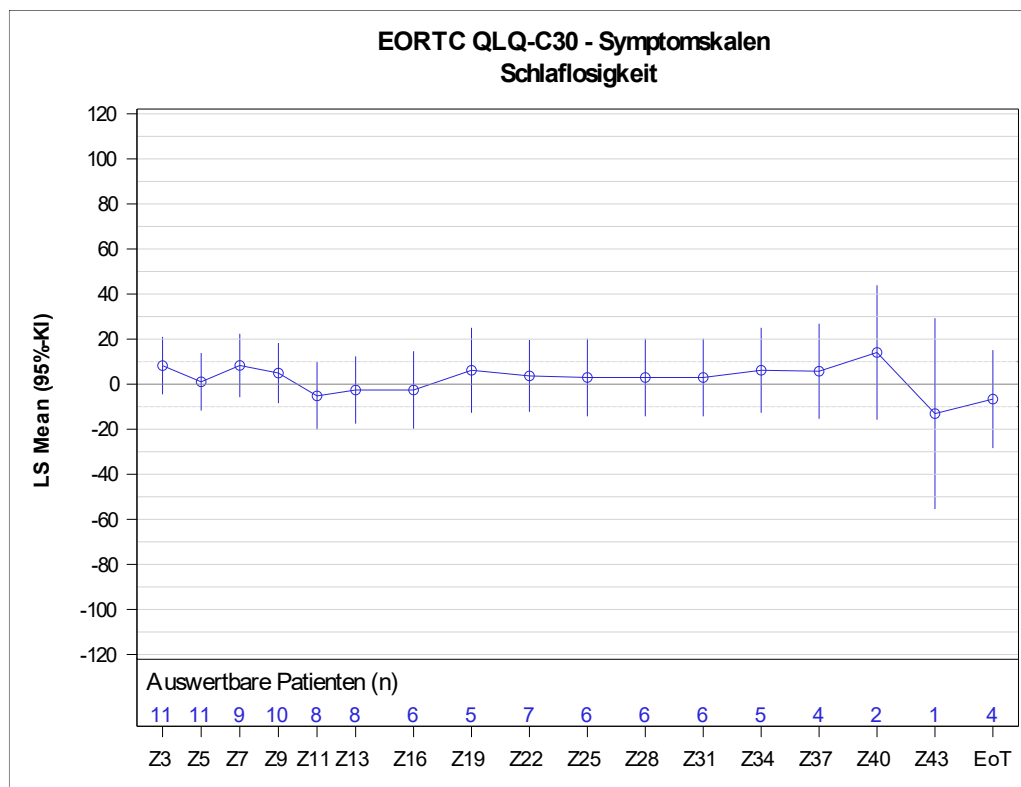
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsslrms_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 59: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqslp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 60: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (23,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (76,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

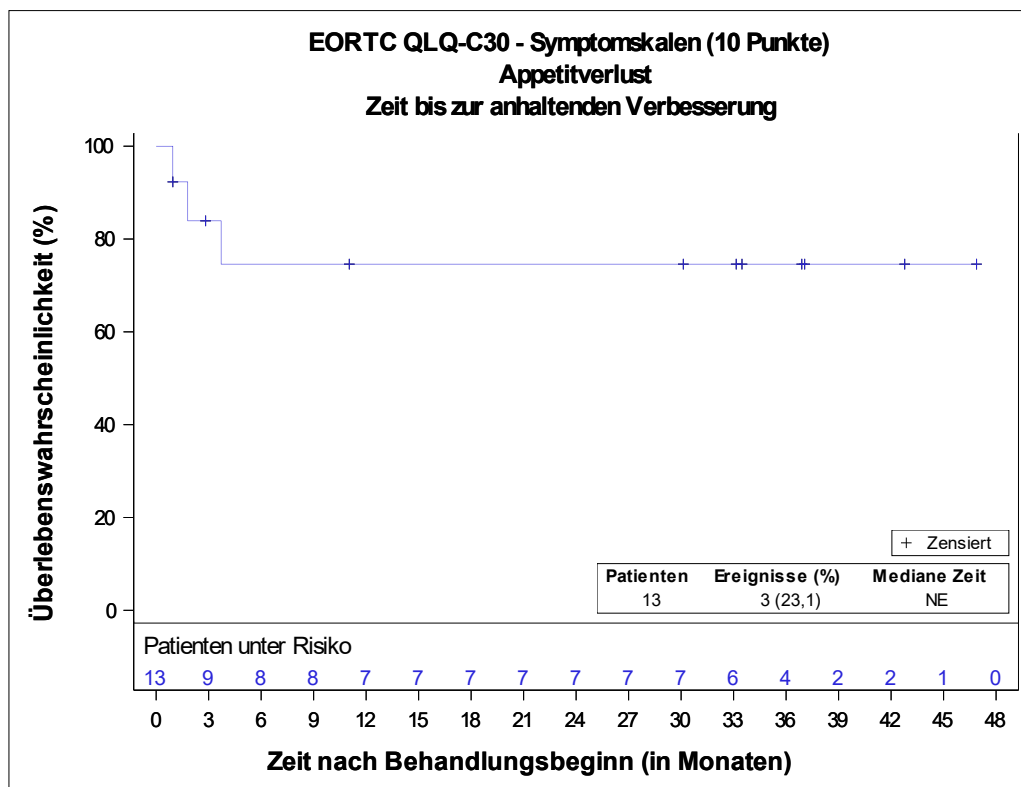
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 61: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

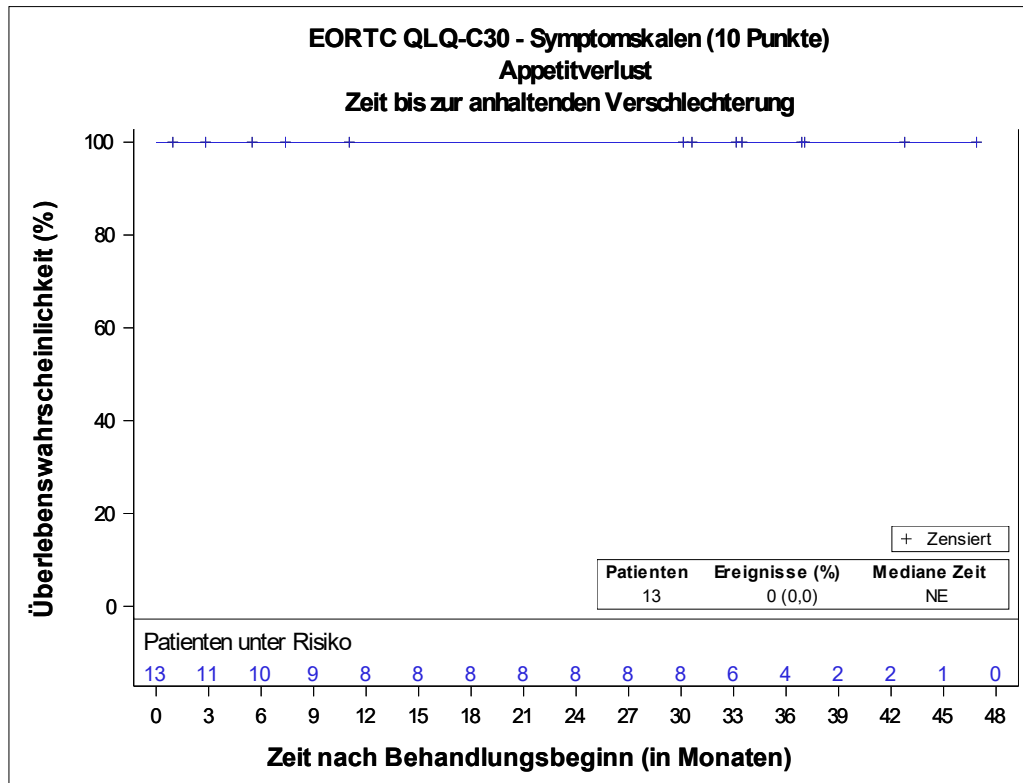
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 62: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbap_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

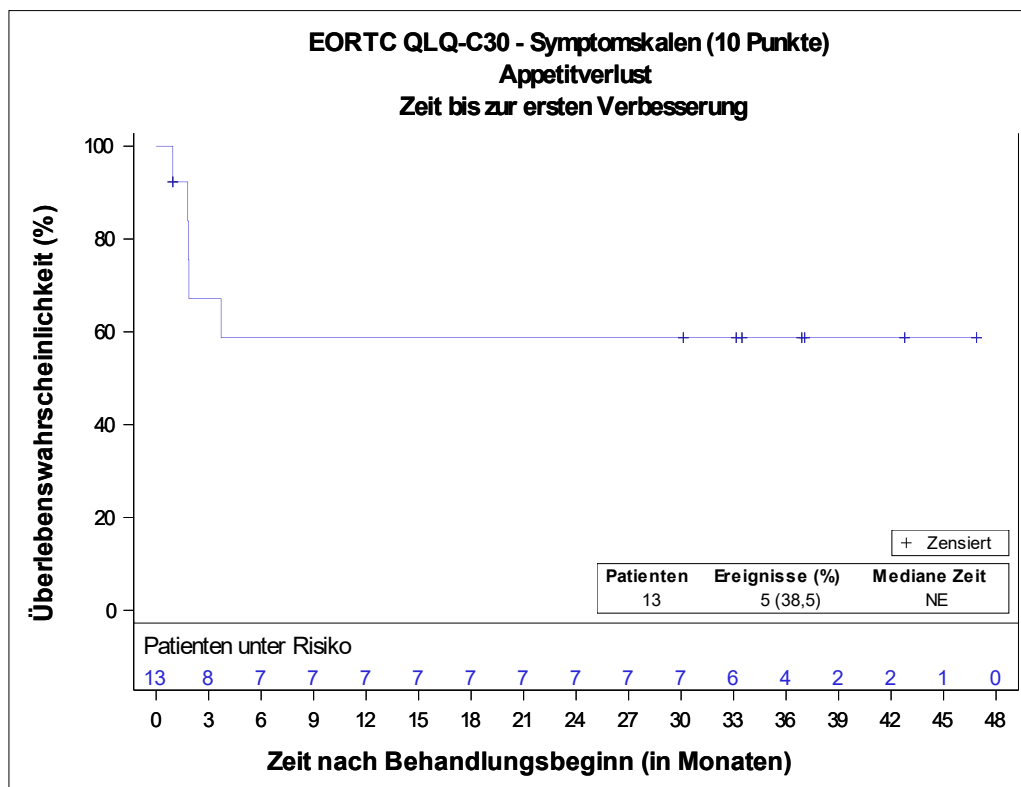
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 63: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (61,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,10; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 64: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

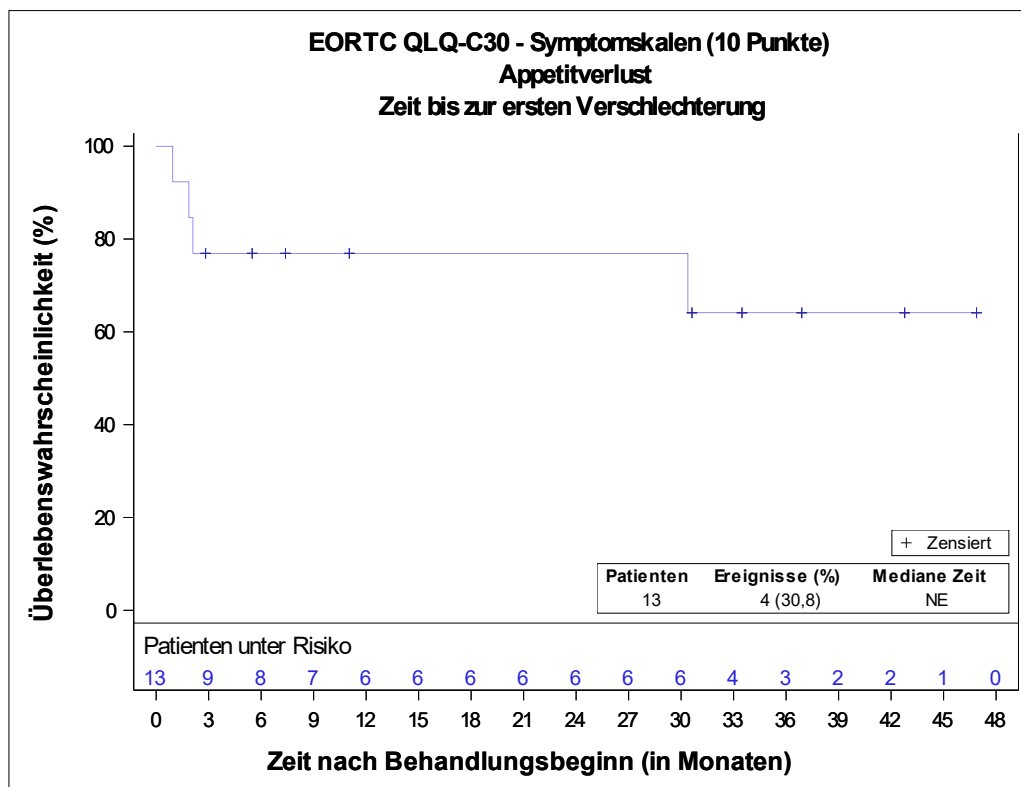
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstftaap_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 65: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 66: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 5 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 7 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (30,0)	7 (70,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	2 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

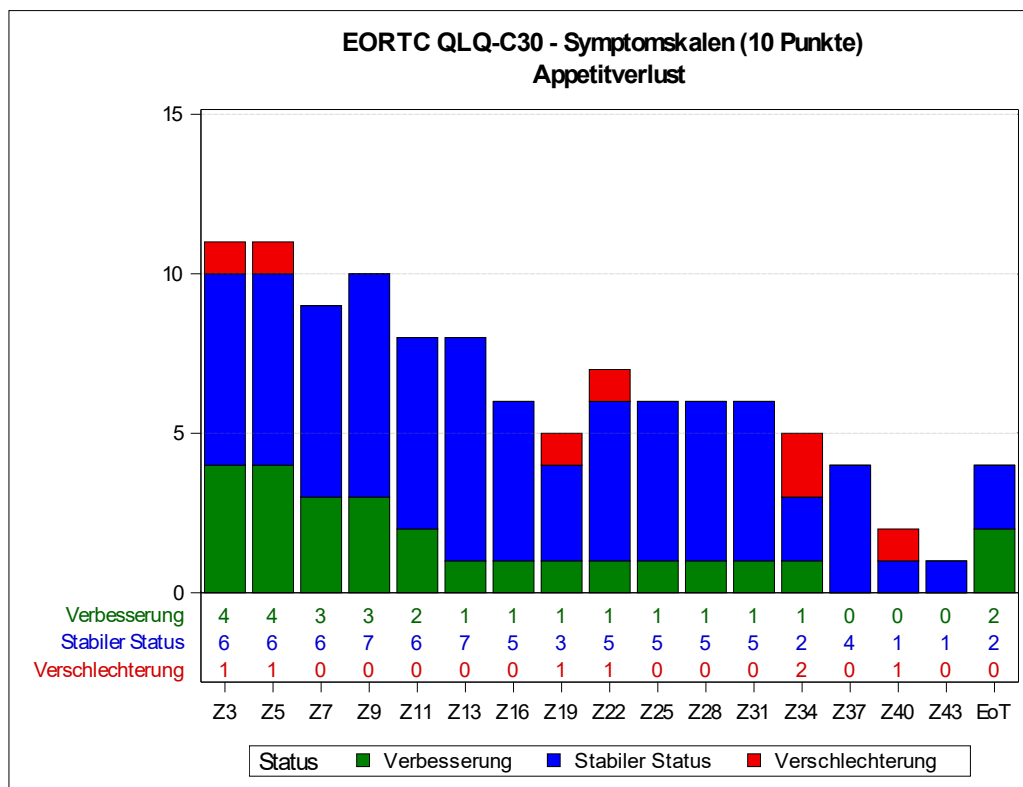
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 67: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 68: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	28,2 (35,61)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-10,58
[95%-KI] ^c	[-18,40, -2,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-10,31
[95%-KI] ^c	[-18,11, -2,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-16,13
[95%-KI] ^c	[-24,75, -7,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-15,97
[95%-KI] ^c	[-24,14, -7,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-15,60
[95%-KI] ^c	[-24,74, -6,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-11,44
[95%-KI] ^c	[-20,57, -2,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-15,48
[95%-KI] ^c	[-26,04, -4,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,01
[95%-KI] ^c	[-20,56, 2,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	-10,58
[95%-KI] ^c	[-20,36, -0,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-15,48
[95%-KI] ^c	[-26,04, -4,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-9,93
[95%-KI] ^c	[-20,48, 0,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-15,48
[95%-KI] ^c	[-26,04, -4,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,34
[95%-KI] ^c	[-13,90, 9,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-14,50
[95%-KI] ^c	[-27,50, -1,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,16
[95%-KI] ^c	[-16,16, 20,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-14,50
[95%-KI] ^c	[-40,38, 11,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	13,70
[95%-KI] ^c	[0,19, 27,21]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

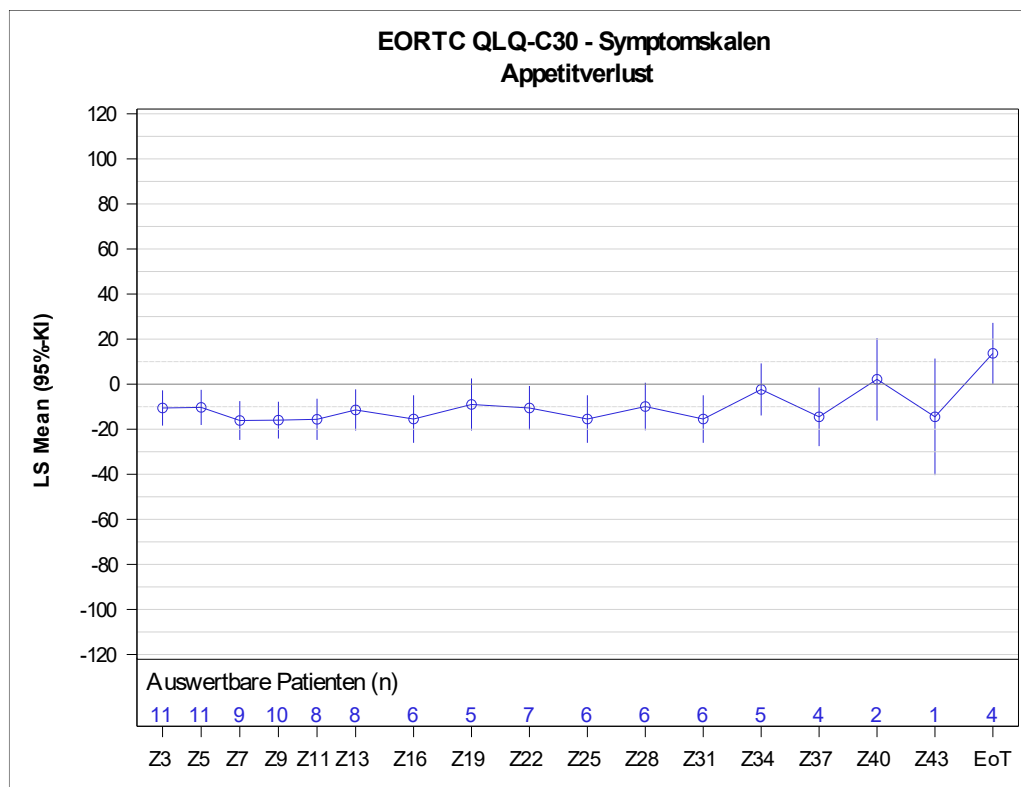
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 69: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsaplp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 70: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (61,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,84; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

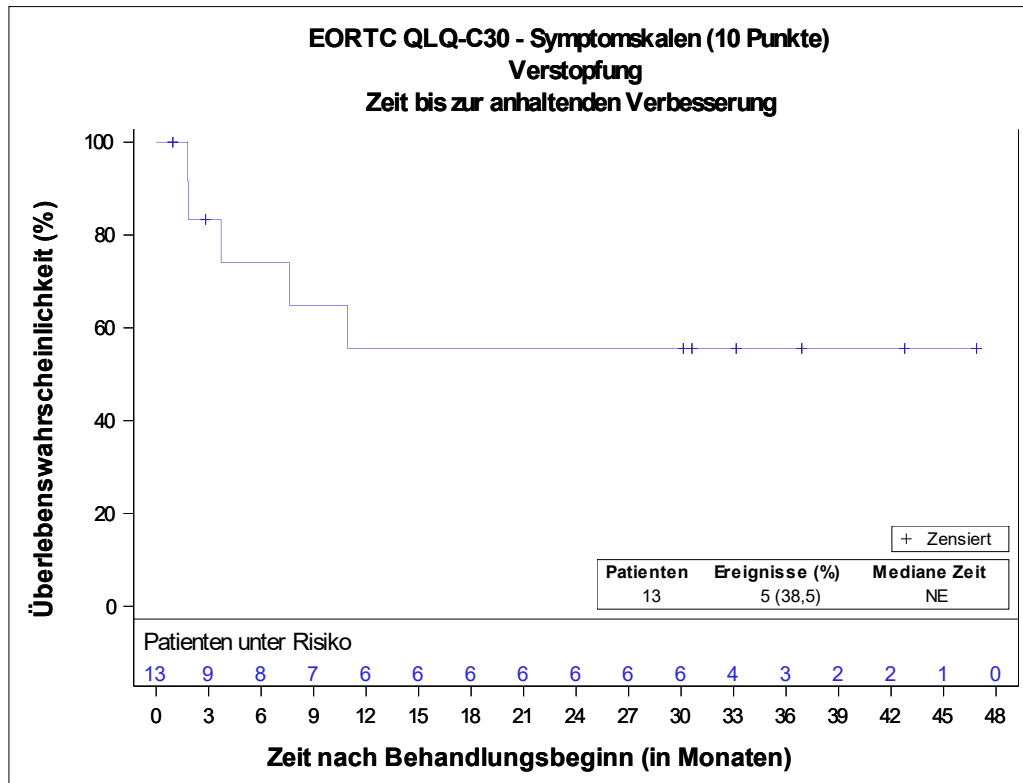
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 71: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

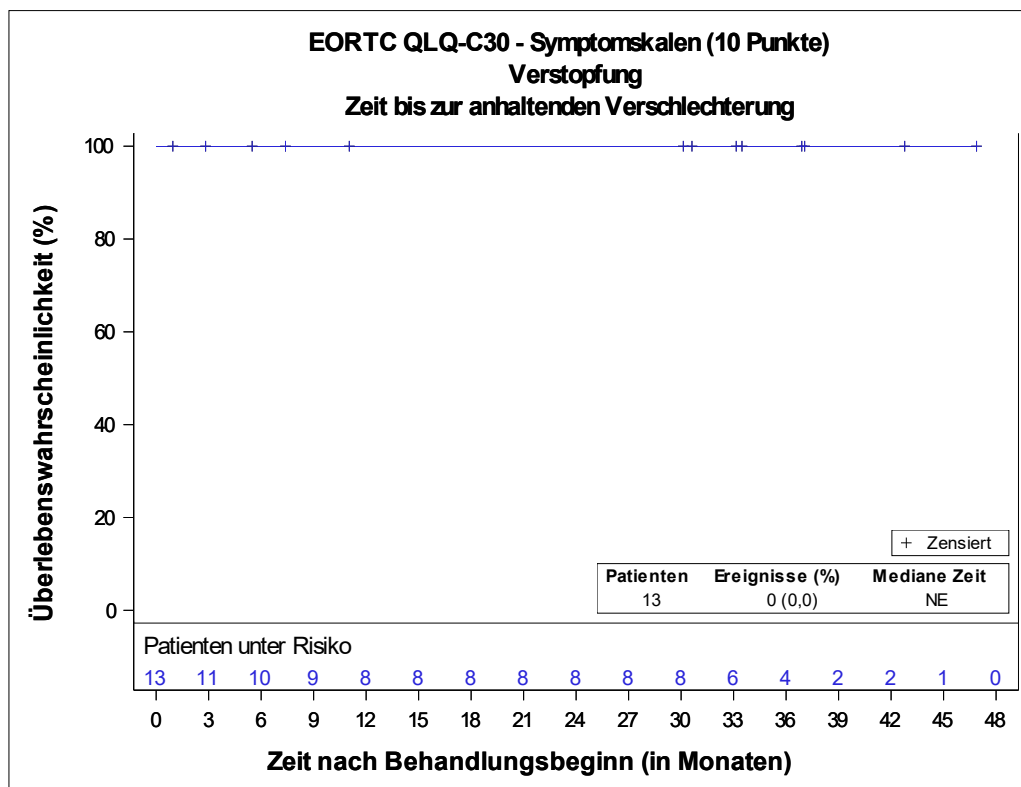
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 72: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbco_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

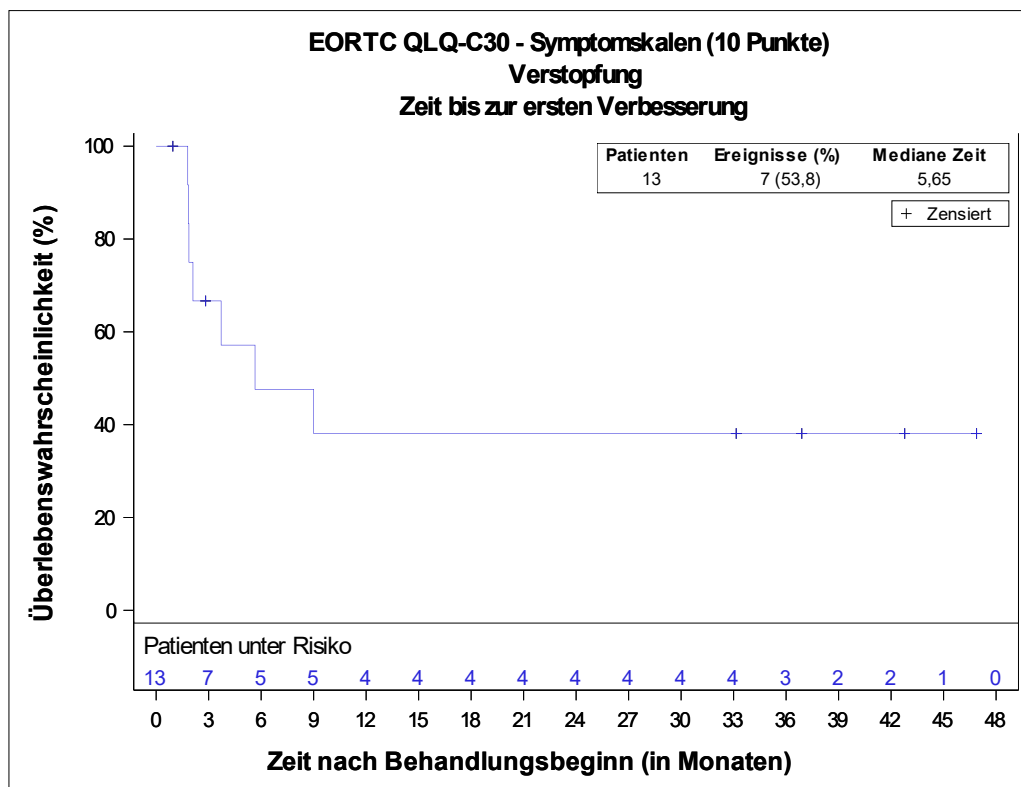
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 73: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (53,8)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (46,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,65 [1,84; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (61,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

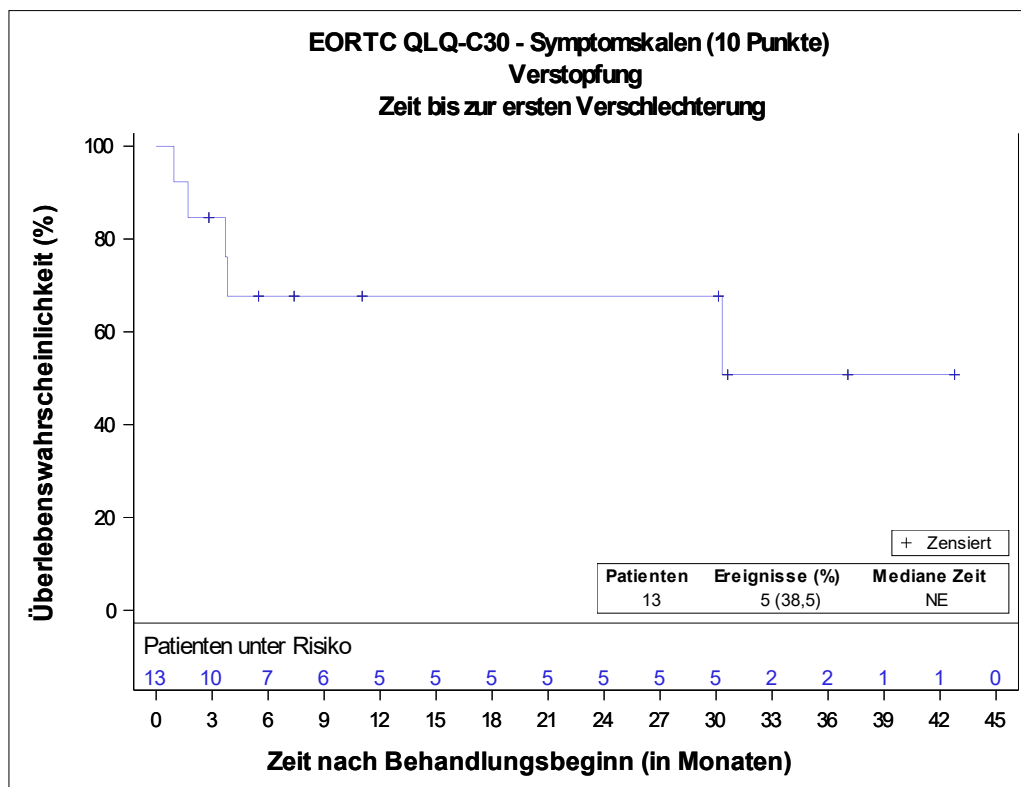
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 75: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbc0_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 76: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 5 Tag 1	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)
Zyklus 7 Tag 1	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	2 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

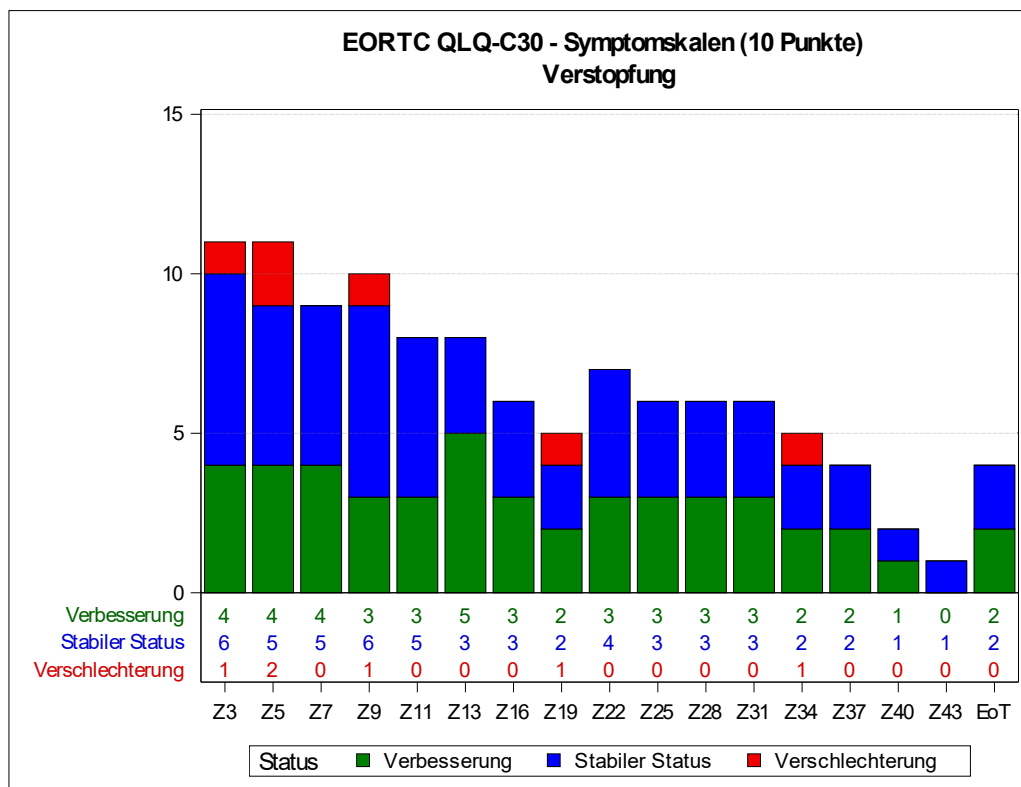
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsco_ch10p2_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 77: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscobc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 78: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	30,8 (31,80)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-6,61
[95%-KI] ^c	[-17,73, 4,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-5,11
[95%-KI] ^c	[-16,20, 5,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-18,24
[95%-KI] ^c	[-30,51, -5,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-6,02
[95%-KI] ^c	[-17,65, 5,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-16,89
[95%-KI] ^c	[-29,96, -3,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-21,03
[95%-KI] ^c	[-34,03, -8,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-18,26
[95%-KI] ^c	[-33,29, -3,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,02
[95%-KI] ^c	[-22,47, 10,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	-15,08
[95%-KI] ^c	[-28,99, -1,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-18,26
[95%-KI] ^c	[-33,29, -3,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-18,26
[95%-KI] ^c	[-33,29, -3,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-18,26
[95%-KI] ^c	[-33,29, -3,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,02
[95%-KI] ^c	[-22,47, 10,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-16,86
[95%-KI] ^c	[-35,25, 1,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-21,06
[95%-KI] ^c	[-47,11, 4,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-12,80
[95%-KI] ^c	[-49,77, 24,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,26
[95%-KI] ^c	[-22,98, 14,47]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

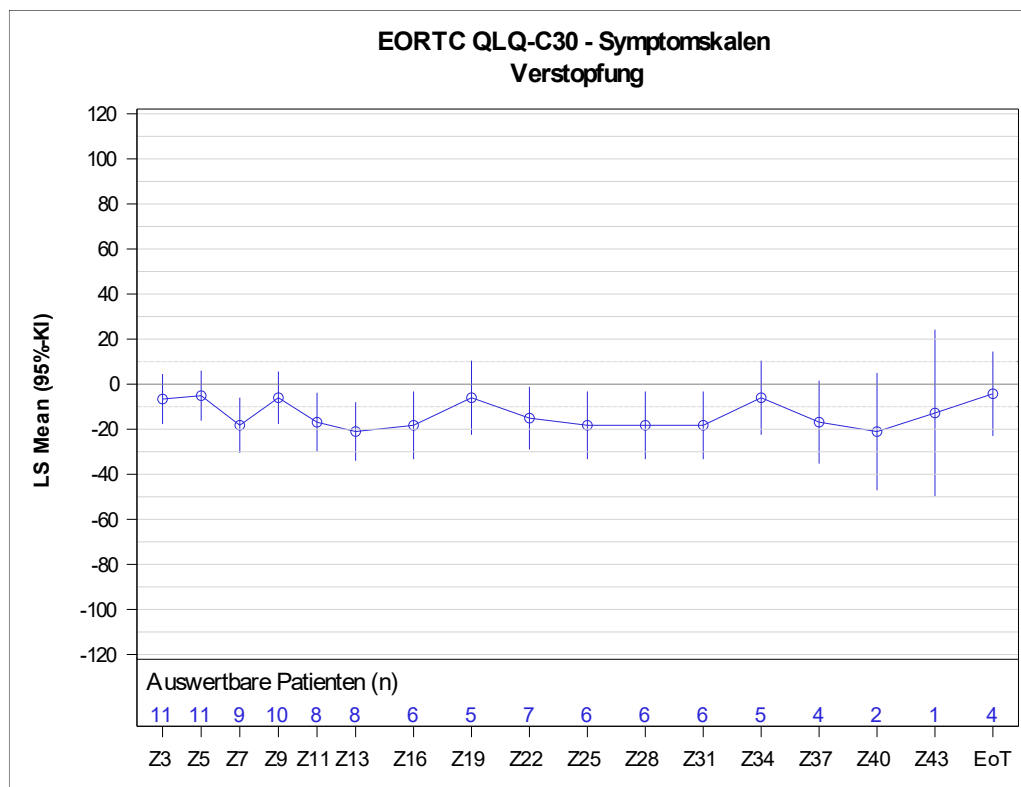
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 79: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 80: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (84,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [6,90; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,7)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (92,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,20; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

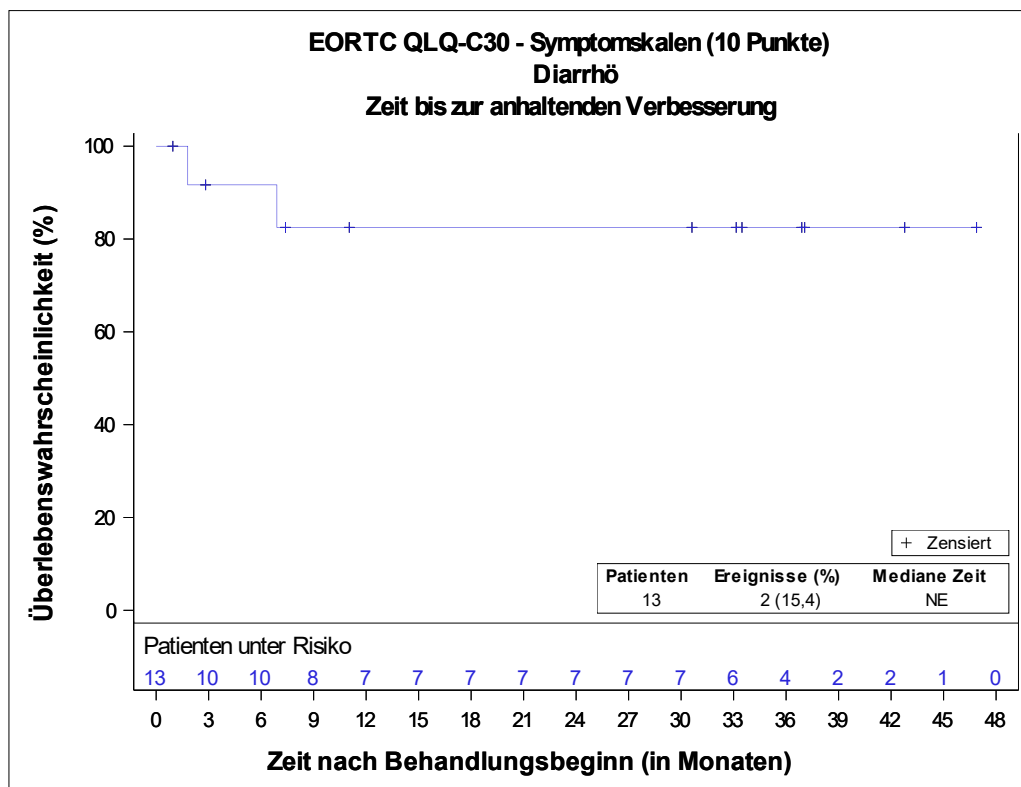
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 81: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

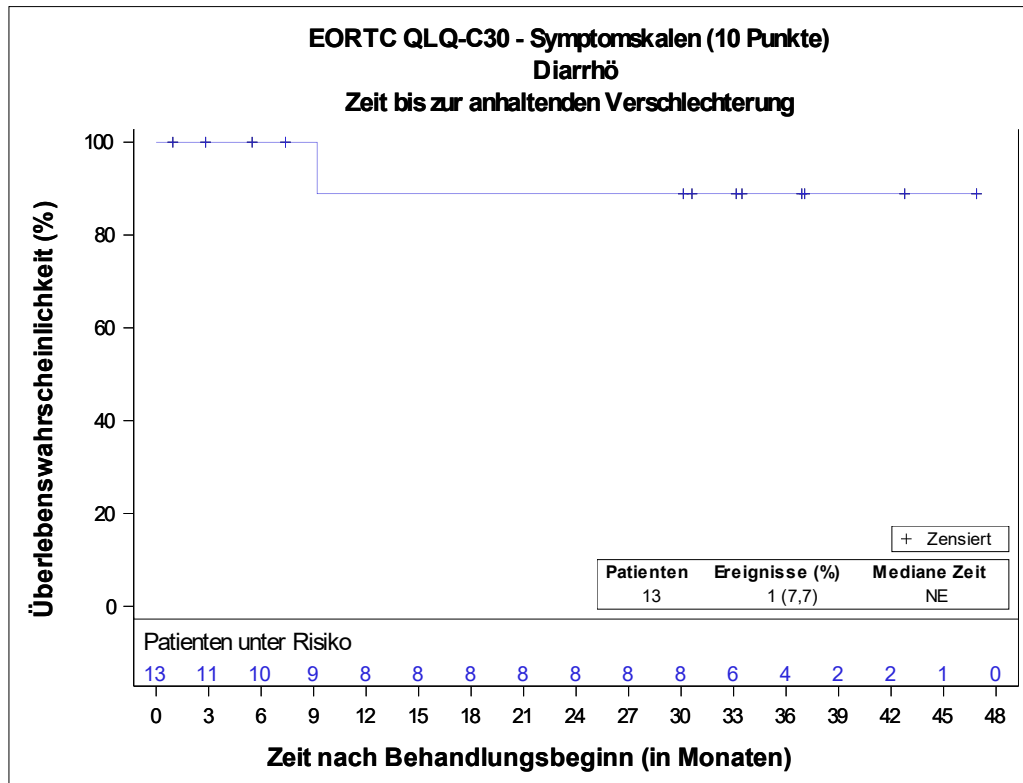
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdadi_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 82: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdi_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 83: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (53,8)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (46,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	20,37 [2,10; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

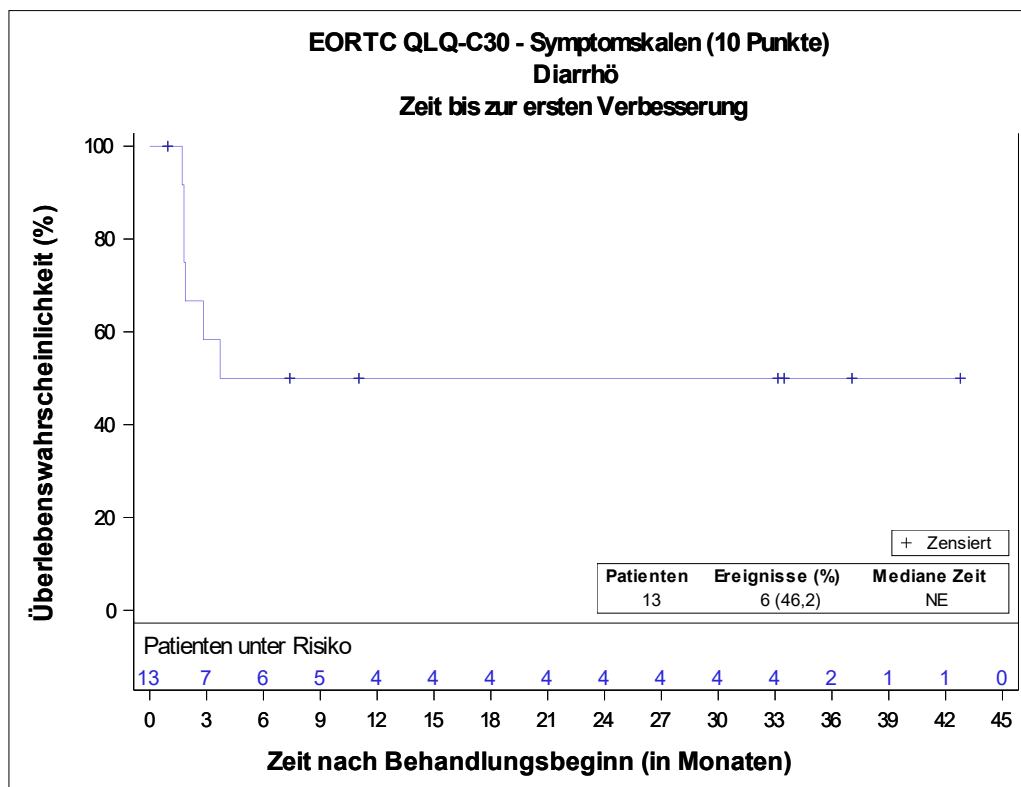
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_tasgp0_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 84: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

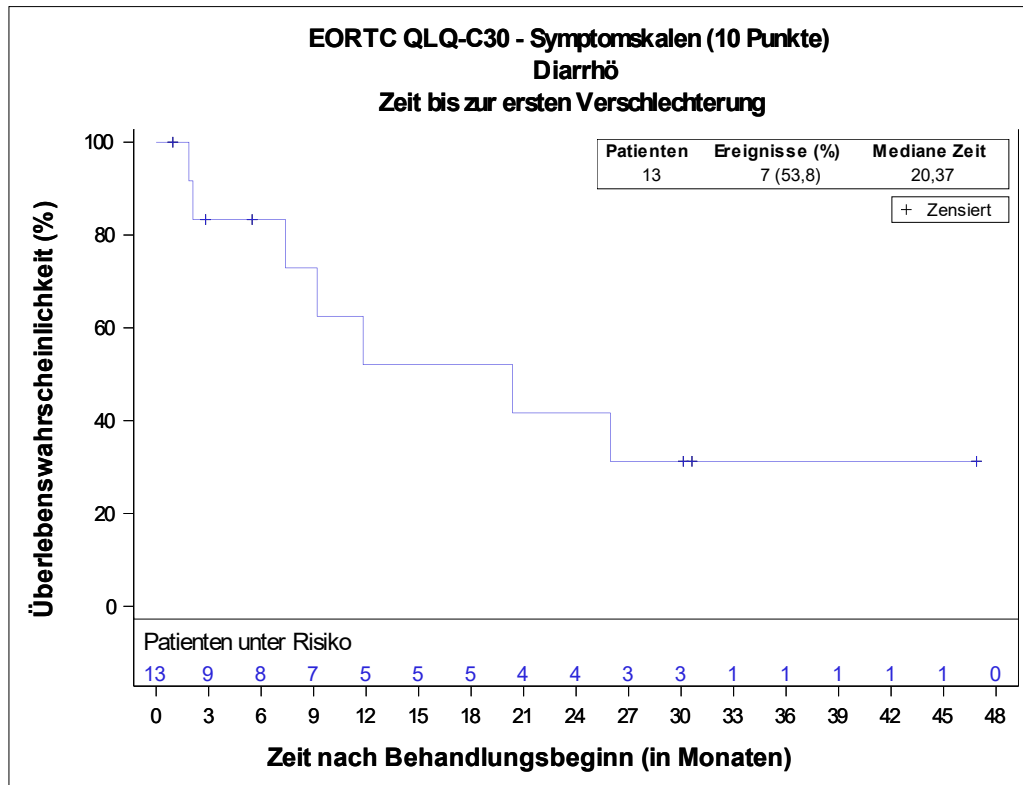
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 85: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbd1_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 86: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Zyklus 5 Tag 1	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)
Zyklus 7 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 9 Tag 1	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (75,0)	1 (25,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

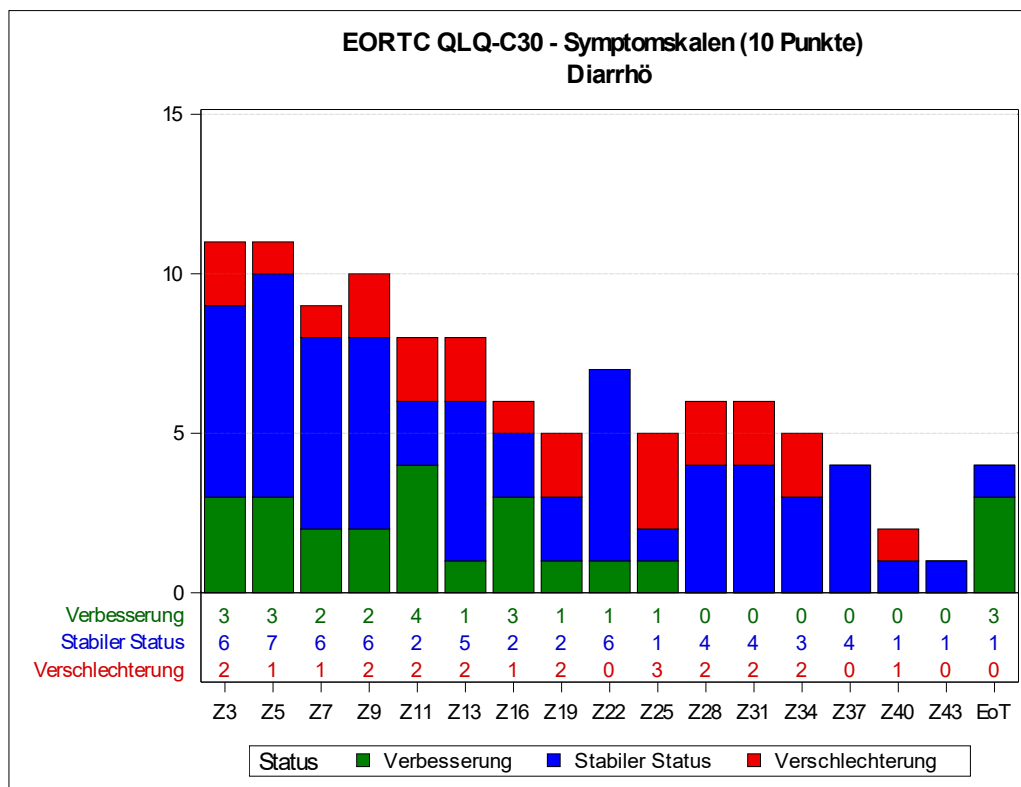
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_i_chi10p2_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 87: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 88: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	20,5 (28,99)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	0,10
[95%-KI] ^c	[-11,70, 11,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-7,42
[95%-KI] ^c	[-19,16, 4,32]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-5,23
[95%-KI] ^c	[-18,21, 7,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-2,26
[95%-KI] ^c	[-14,59, 10,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-8,94
[95%-KI] ^c	[-22,70, 4,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	3,56
[95%-KI] ^c	[-10,20, 17,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,98
[95%-KI] ^c	[-24,88, 6,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,41
[95%-KI] ^c	[-13,01, 21,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,20
[95%-KI] ^c	[-18,90, 10,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	11,08
[95%-KI] ^c	[-6,35, 28,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	10,50
[95%-KI] ^c	[-5,38, 26,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	10,50
[95%-KI] ^c	[-5,38, 26,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	11,08
[95%-KI] ^c	[-6,35, 28,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,73
[95%-KI] ^c	[-24,28, 14,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,06
[95%-KI] ^c	[-11,45, 43,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	7,62
[95%-KI] ^c	[-31,41, 46,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-9,14
[95%-KI] ^c	[-29,65, 11,36]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

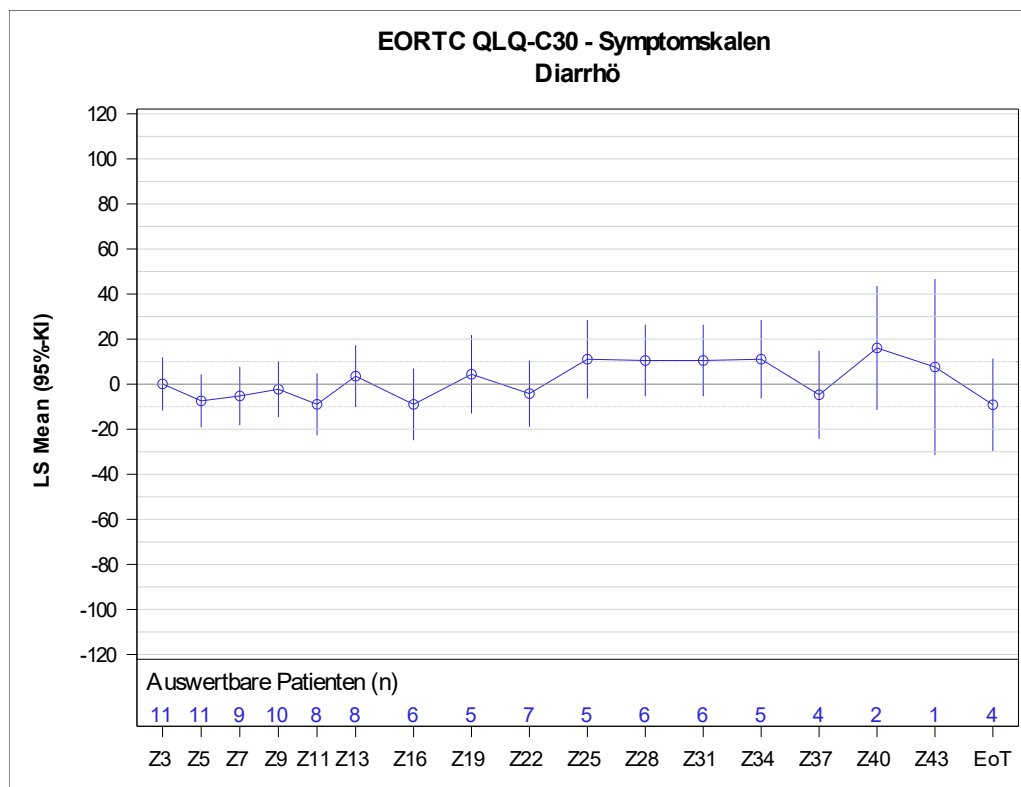
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 89: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M2.1.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 90: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

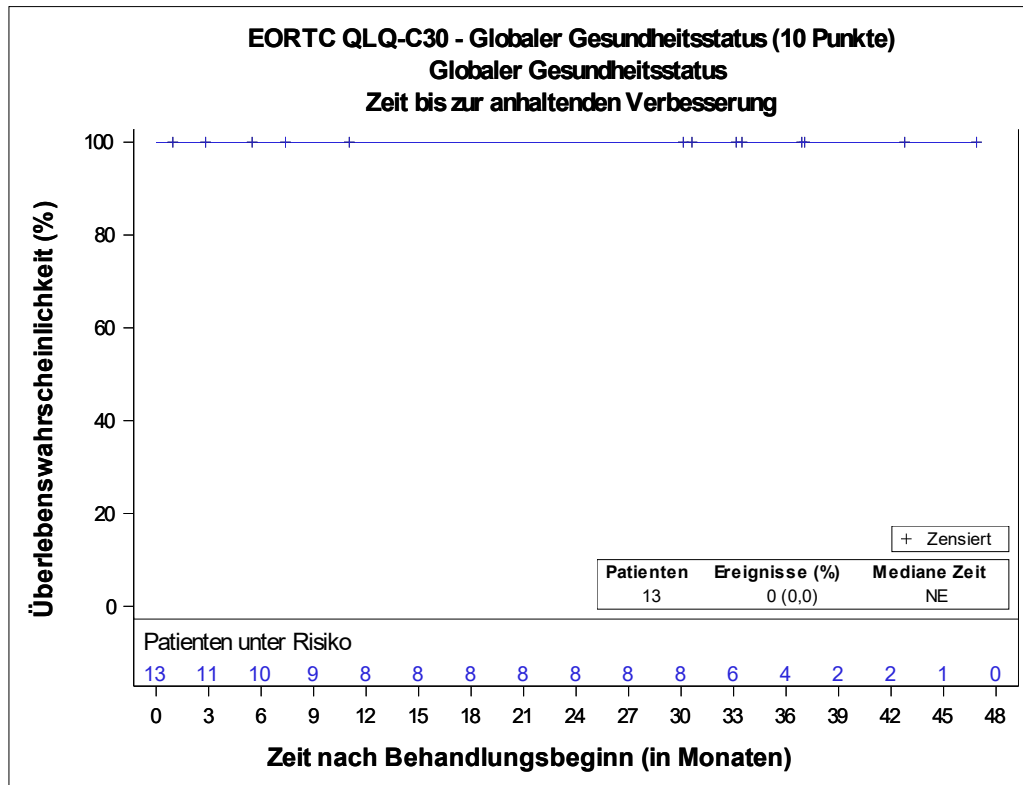
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdql2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 91: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

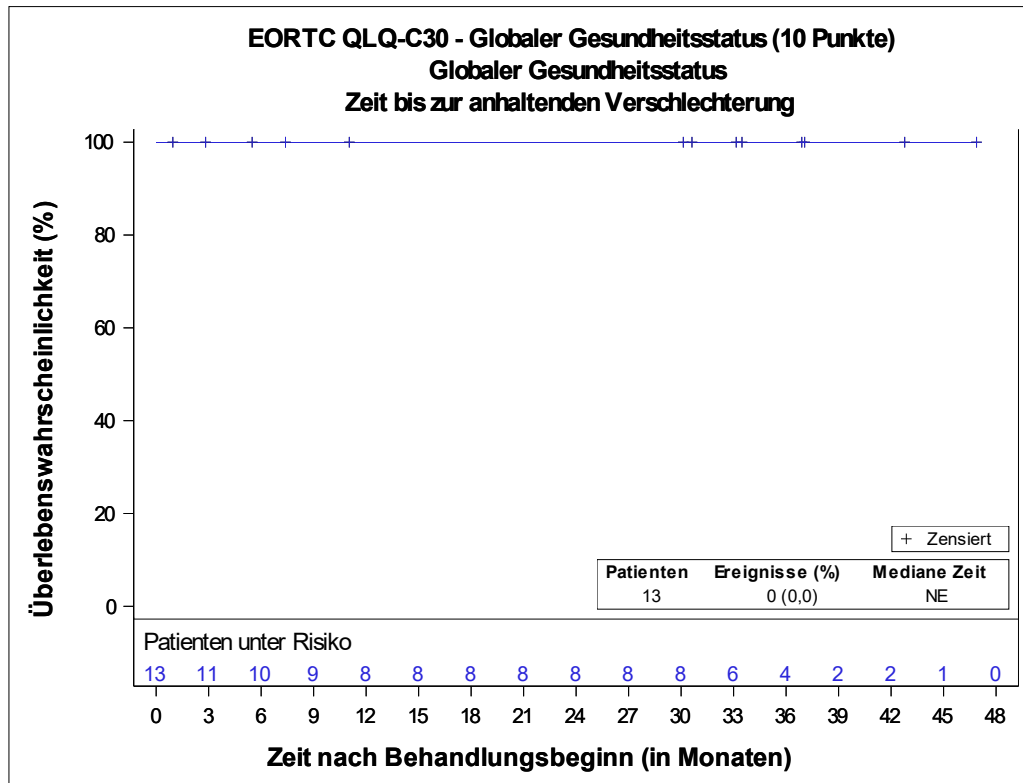
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaq12_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 92: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

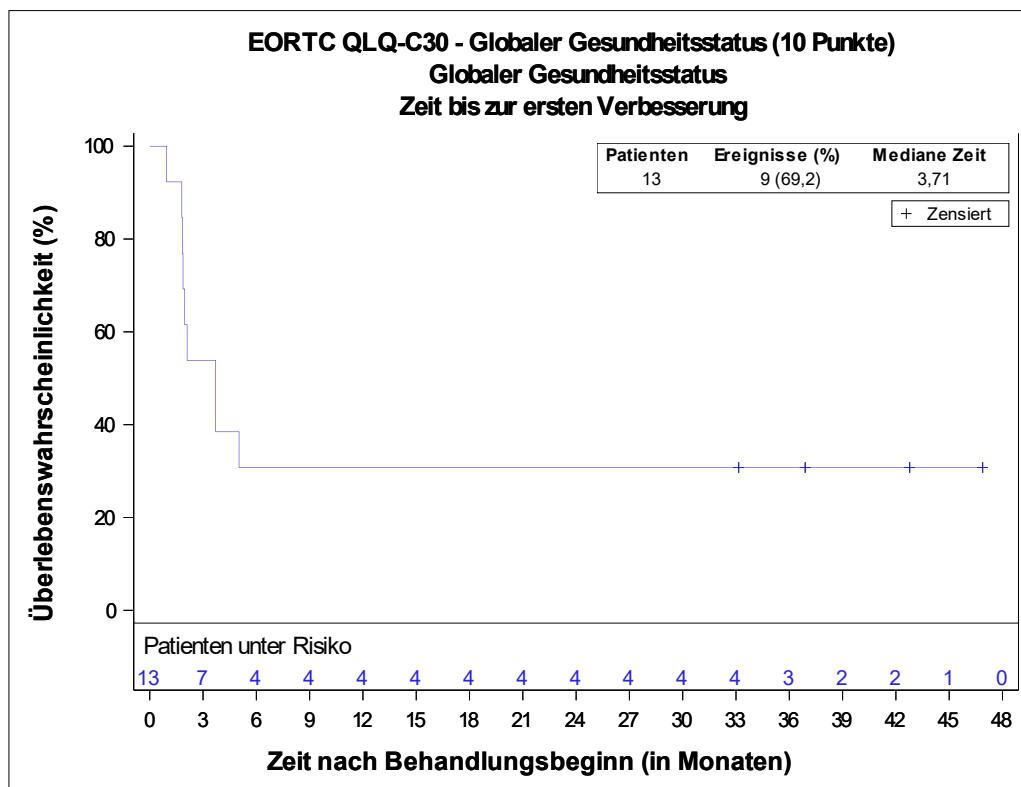
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 93: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (69,2)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (30,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,84; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (61,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	27,37 [1,81; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfql2_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

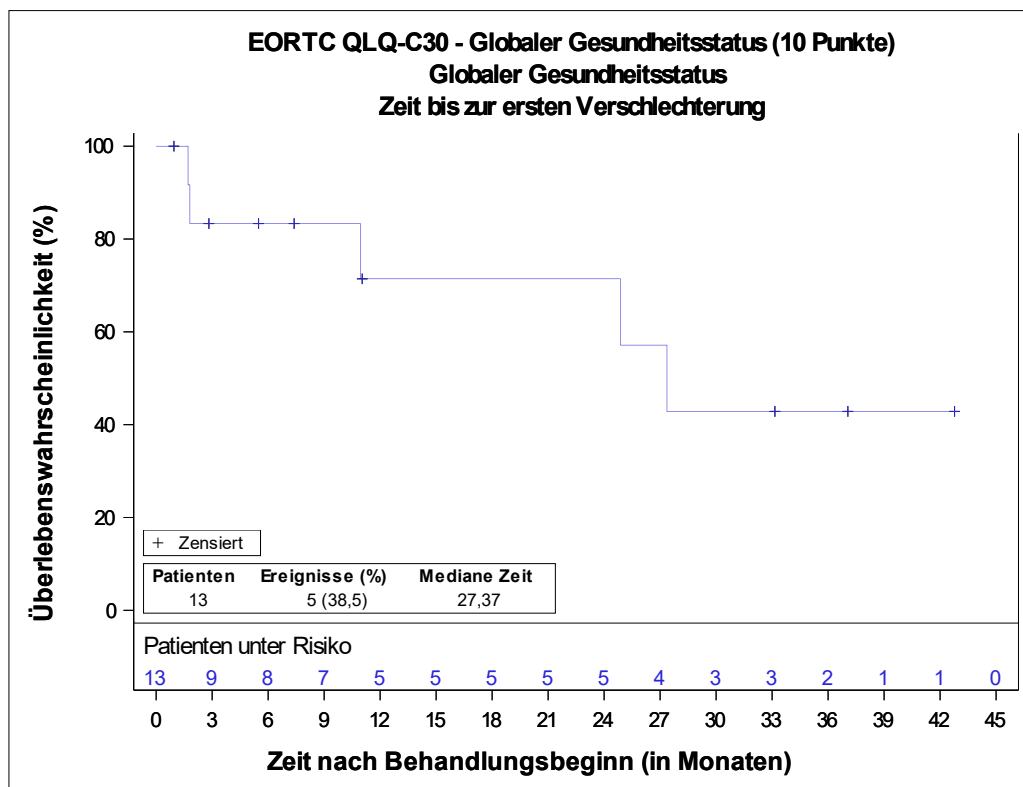
Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfttjaql2_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 95: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbq12_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 96: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,2)
Zyklus 5 Tag 1	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Zyklus 7 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	2 (20,0)	6 (60,0)	2 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

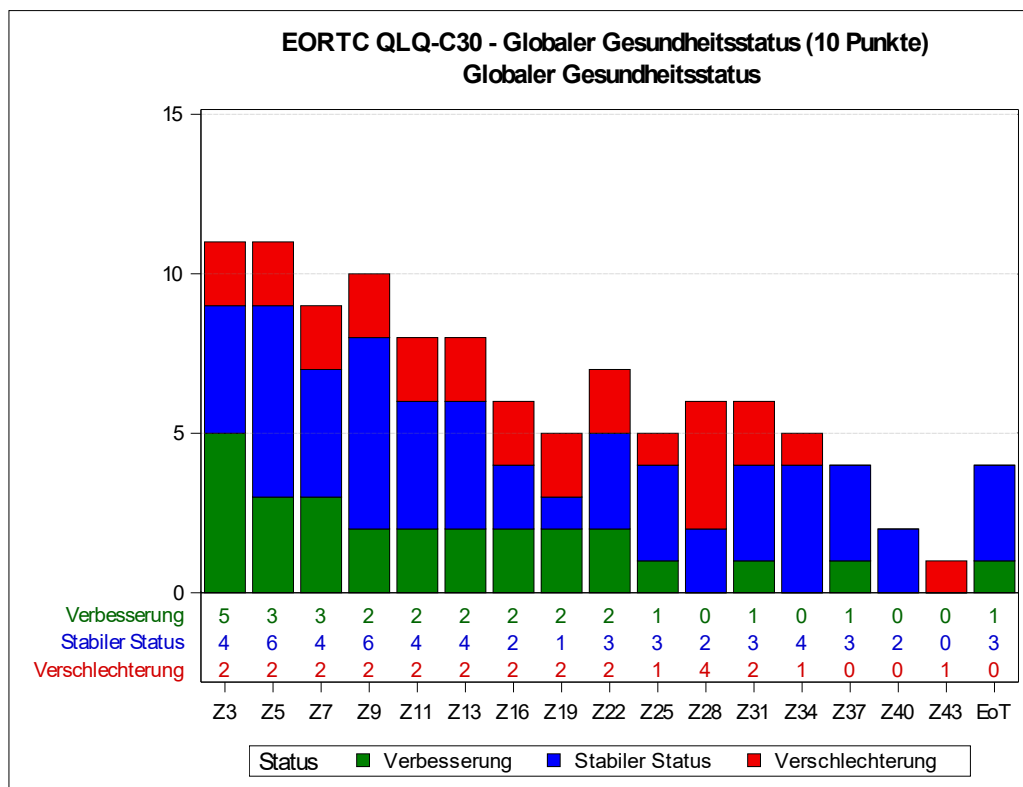
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2_ch10p2_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 97: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfql2bc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 98: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	62,2 (26,92)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	3,40
[95%-KI] ^c	[-5,28, 12,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-4,52, 12,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	2,57
[95%-KI] ^c	[-7,01, 12,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-1,98
[95%-KI] ^c	[-11,06, 7,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	2,47
[95%-KI] ^c	[-7,72, 12,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	1,77
[95%-KI] ^c	[-8,39, 11,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,15
[95%-KI] ^c	[-11,59, 11,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,35
[95%-KI] ^c	[-15,20, 10,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	-3,62
[95%-KI] ^c	[-14,48, 7,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,35
[95%-KI] ^c	[-15,20, 10,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-9,57
[95%-KI] ^c	[-21,31, 2,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,15
[95%-KI] ^c	[-11,59, 11,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,60
[95%-KI] ^c	[-14,46, 11,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,93
[95%-KI] ^c	[-11,44, 17,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	1,54
[95%-KI] ^c	[-18,79, 21,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-4,02
[95%-KI] ^c	[-33,04, 25,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,55
[95%-KI] ^c	[-12,98, 16,08]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

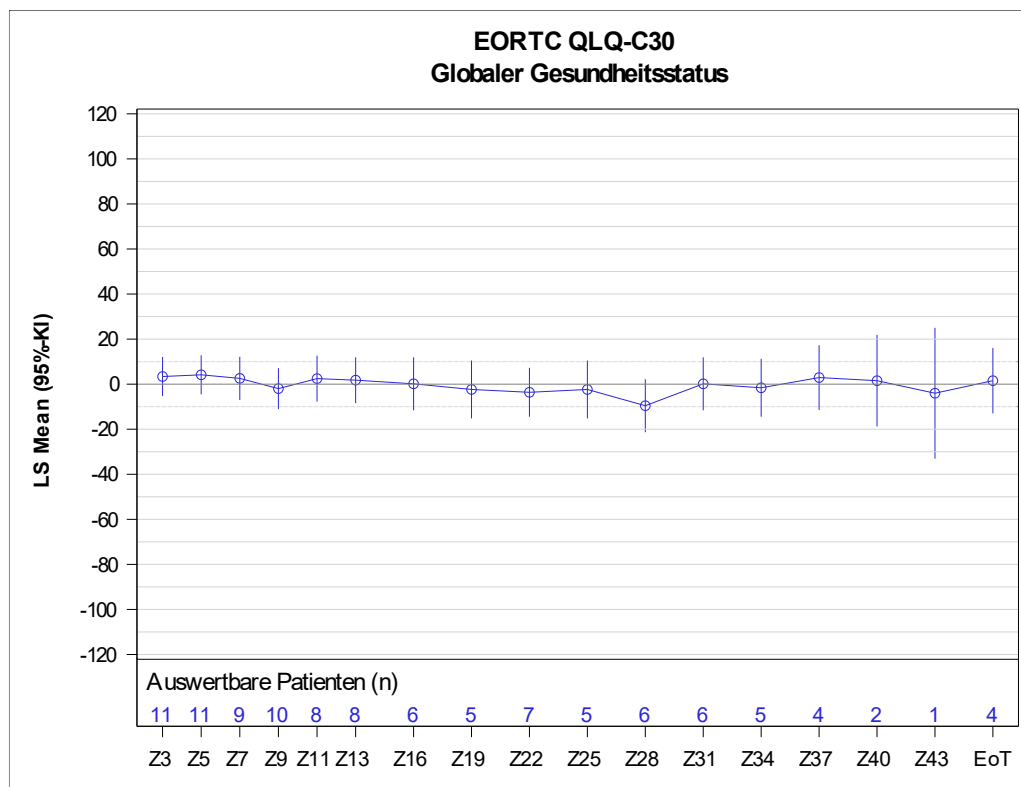
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqql2rm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 99: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfql2lp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 100: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (38,5)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (61,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

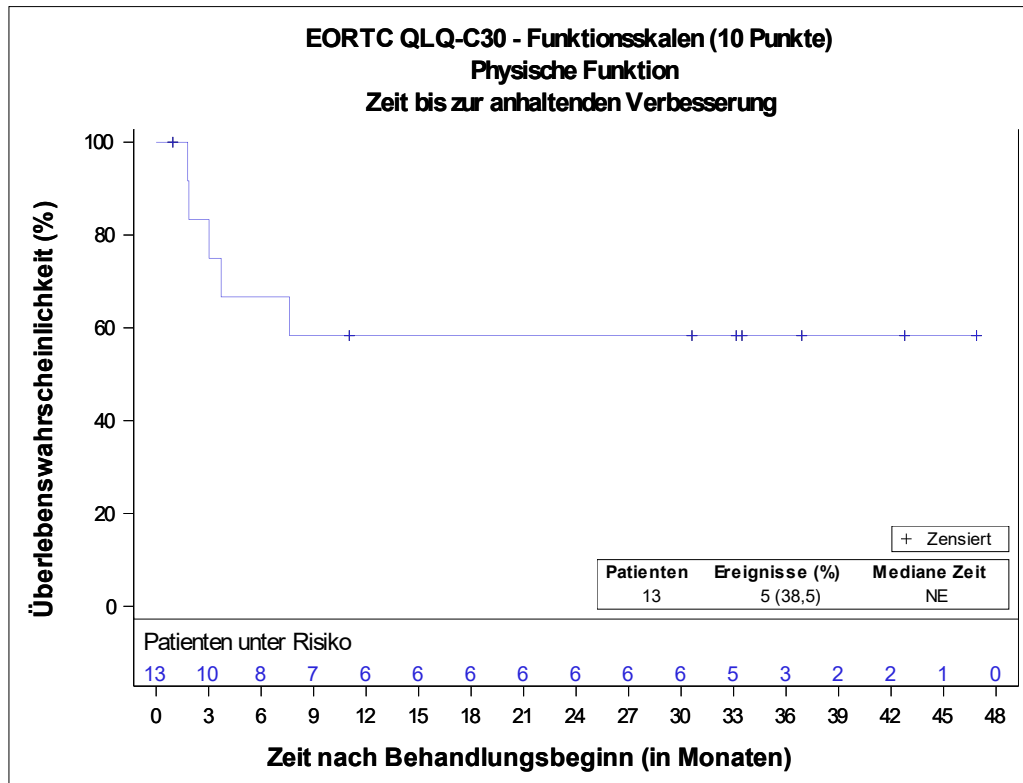
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdpf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 101: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

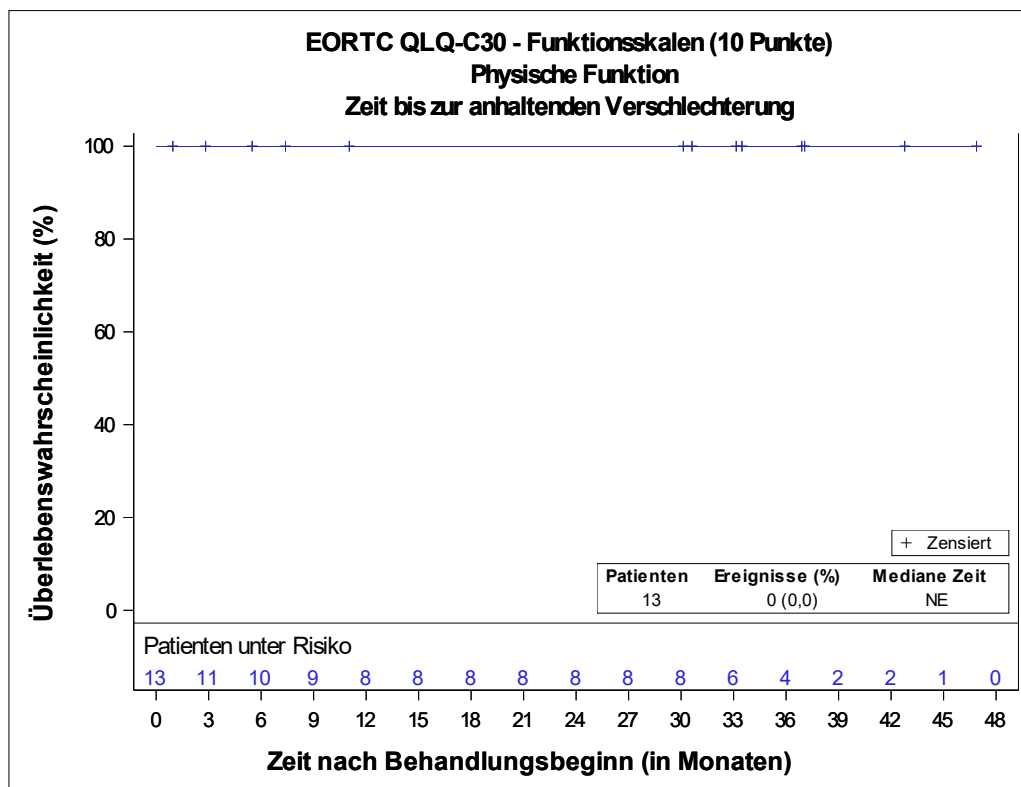
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdapf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 102: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 103: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (61,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (38,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,37 [1,84; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (23,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (76,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,39; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

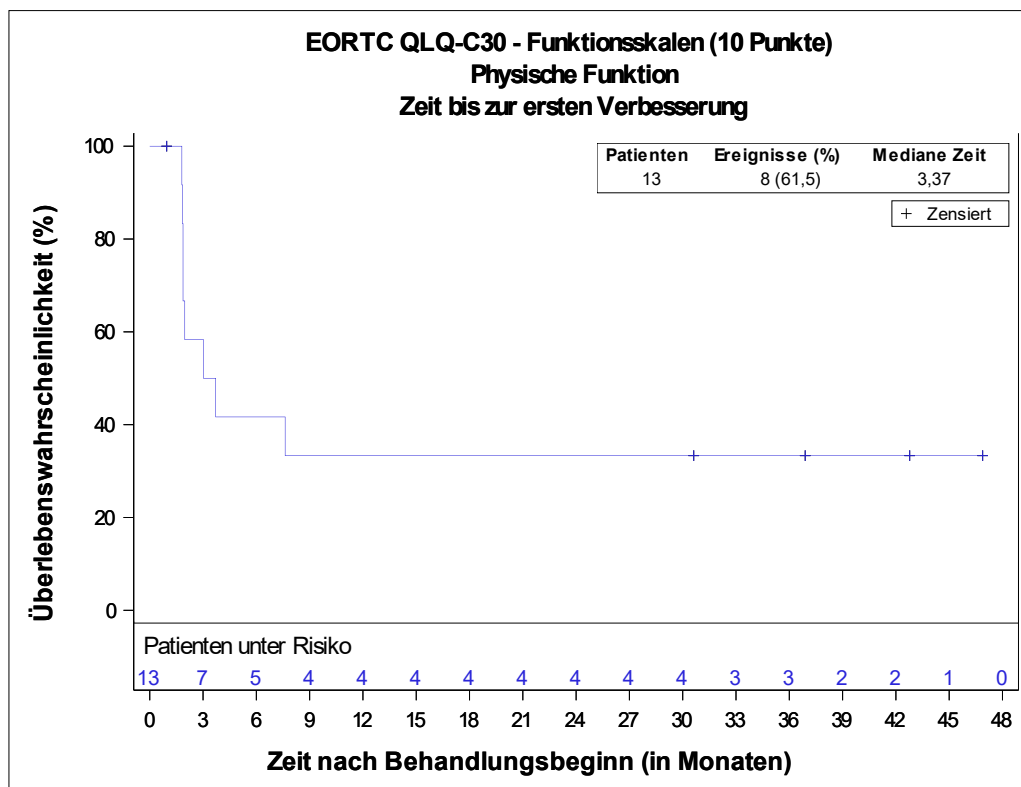
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfpf2_10p_tasgp0_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 104: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

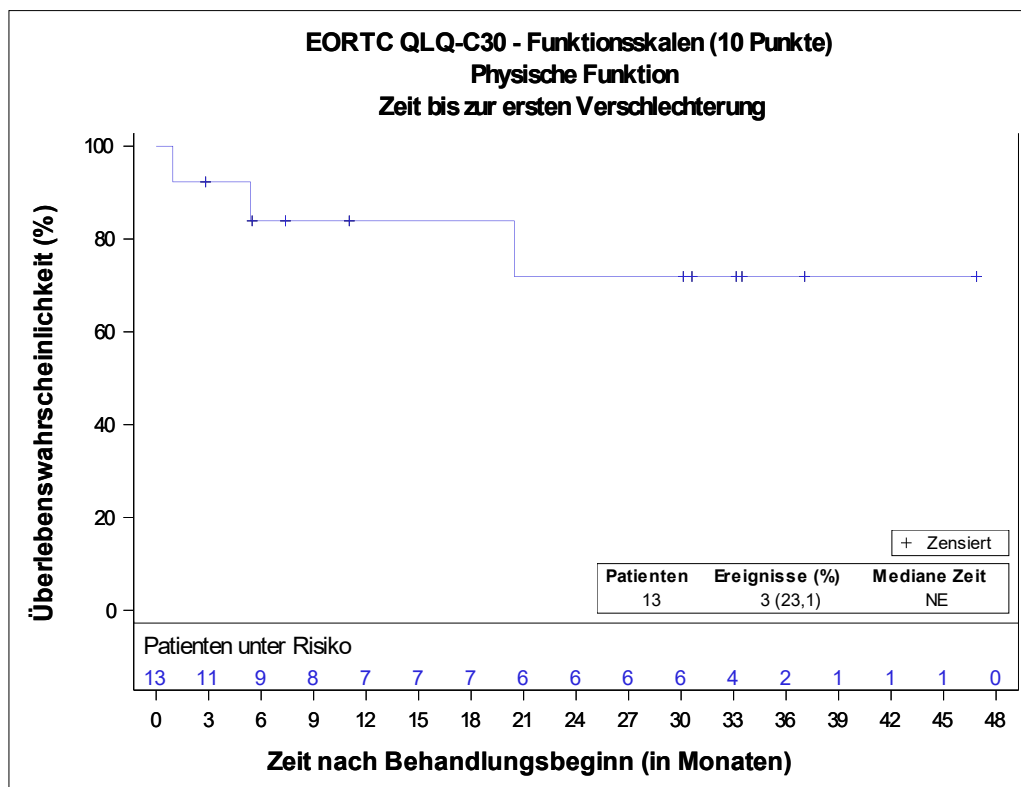
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfapj2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 105: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbpj2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 106: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	6 (54,5)	5 (45,5)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (36,4)	7 (63,6)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 9 Tag 1	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 28 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (75,0)	1 (25,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

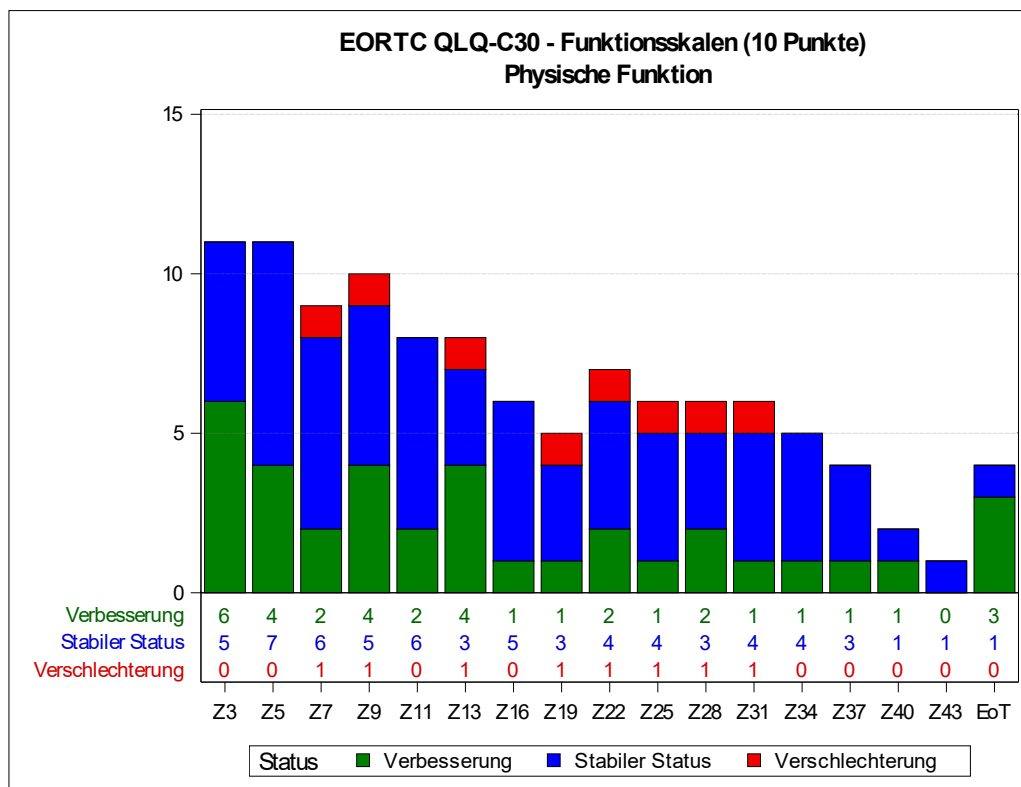
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 107: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 108: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	72,3 (26,78)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	7,68
[95%-KI] ^c	[2,26, 13,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	9,77
[95%-KI] ^c	[4,39, 15,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	8,80
[95%-KI] ^c	[2,85, 14,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,88
[95%-KI] ^c	[1,24, 12,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	9,31
[95%-KI] ^c	[2,99, 15,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	9,38
[95%-KI] ^c	[3,07, 15,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	11,63
[95%-KI] ^c	[4,34, 18,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-3,83, 12,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	8,48
[95%-KI] ^c	[1,74, 15,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,27
[95%-KI] ^c	[-2,04, 12,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,49
[95%-KI] ^c	[0,19, 14,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,27
[95%-KI] ^c	[-2,04, 12,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,82
[95%-KI] ^c	[-1,16, 14,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	5,21
[95%-KI] ^c	[-3,71, 14,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,88
[95%-KI] ^c	[-5,74, 19,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,83
[95%-KI] ^c	[-7,11, 28,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	6,56
[95%-KI] ^c	[-2,78, 15,91]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

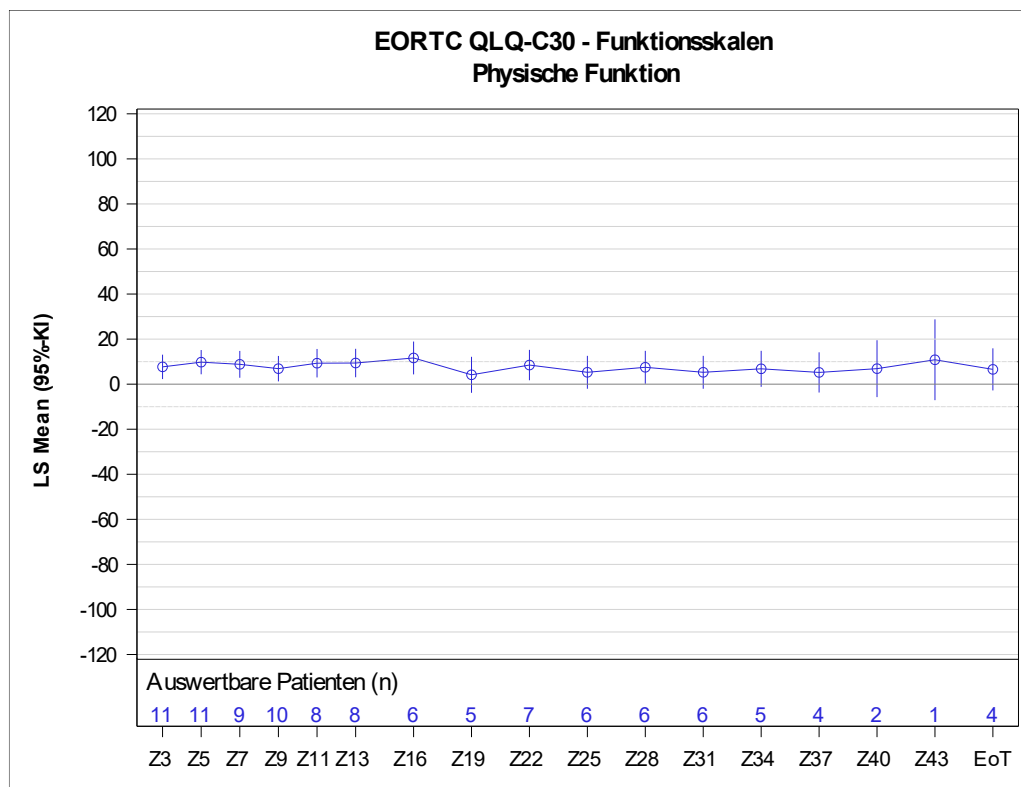
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2rm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 109: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfpf2lp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 110: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,7)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (92,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (15,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (84,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

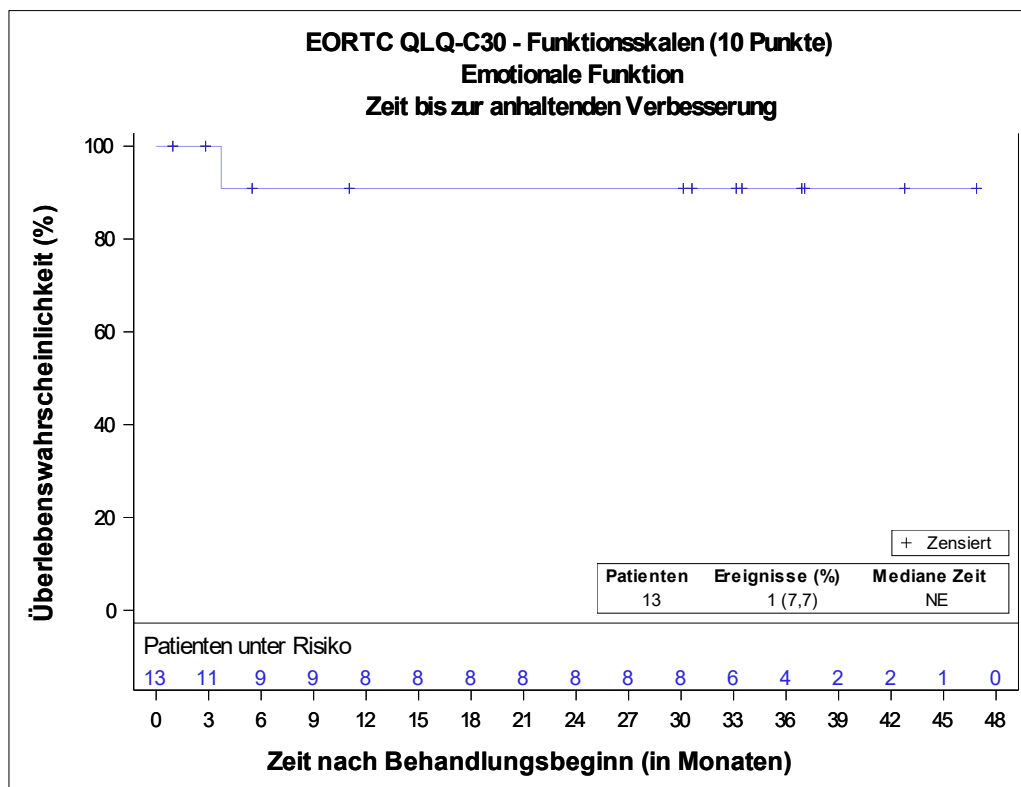
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 111: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

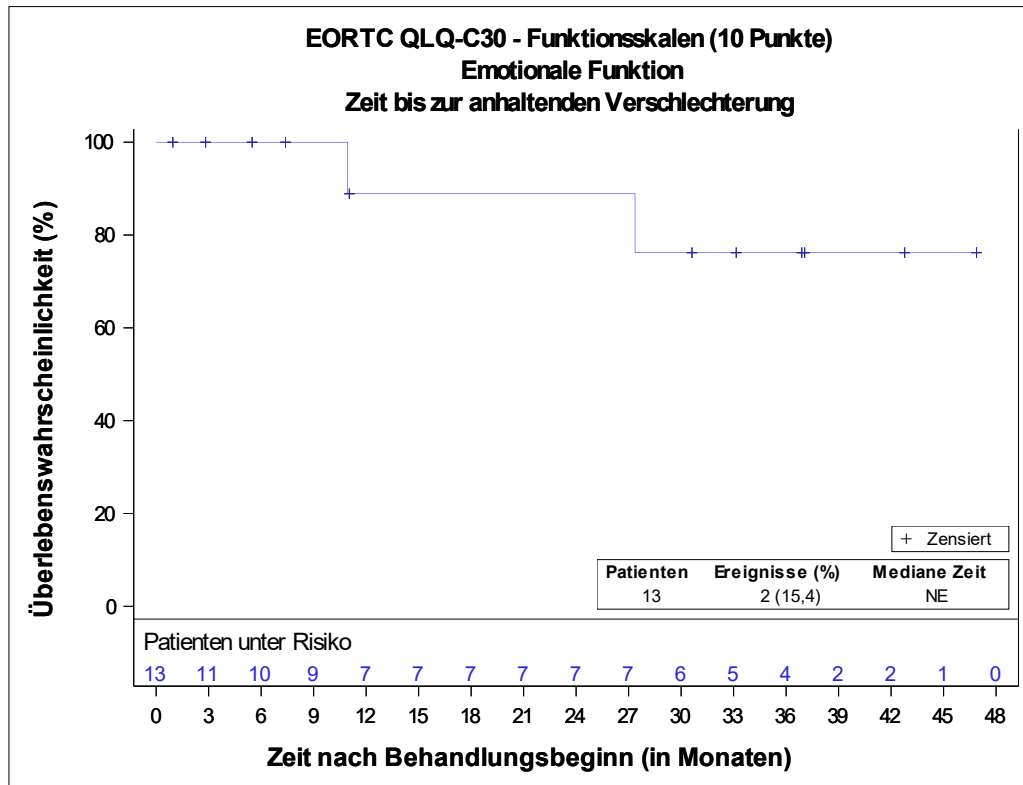
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 112: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

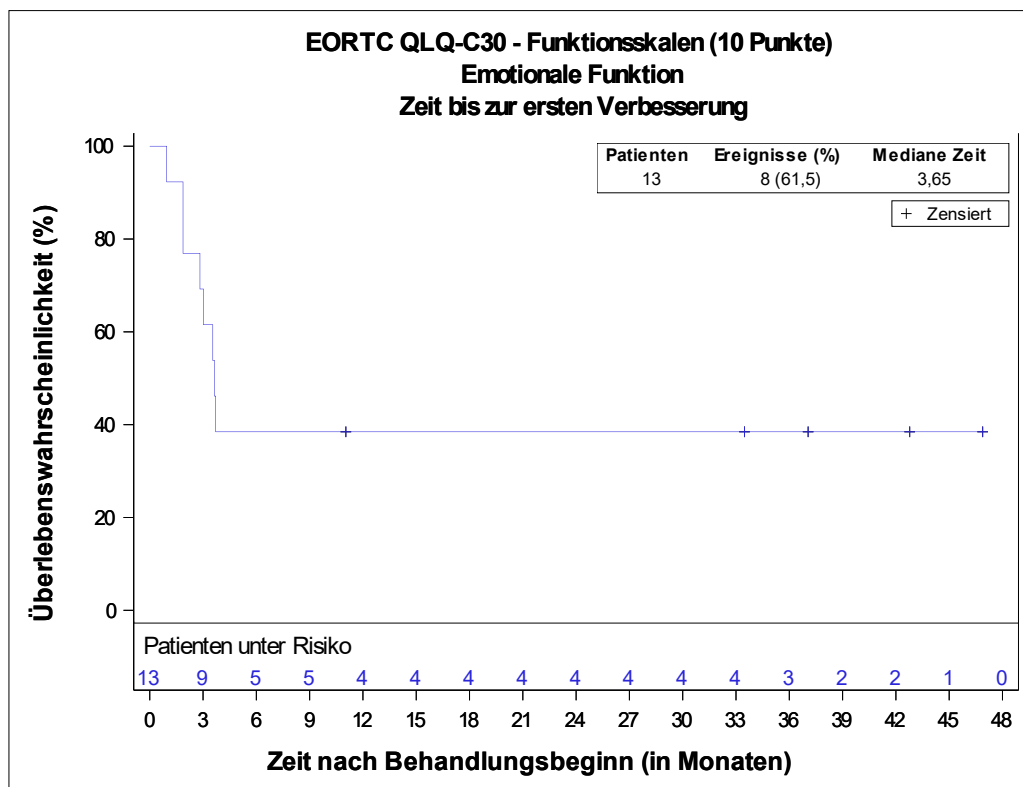
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 113: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (61,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (38,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,65 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,81; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftf_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

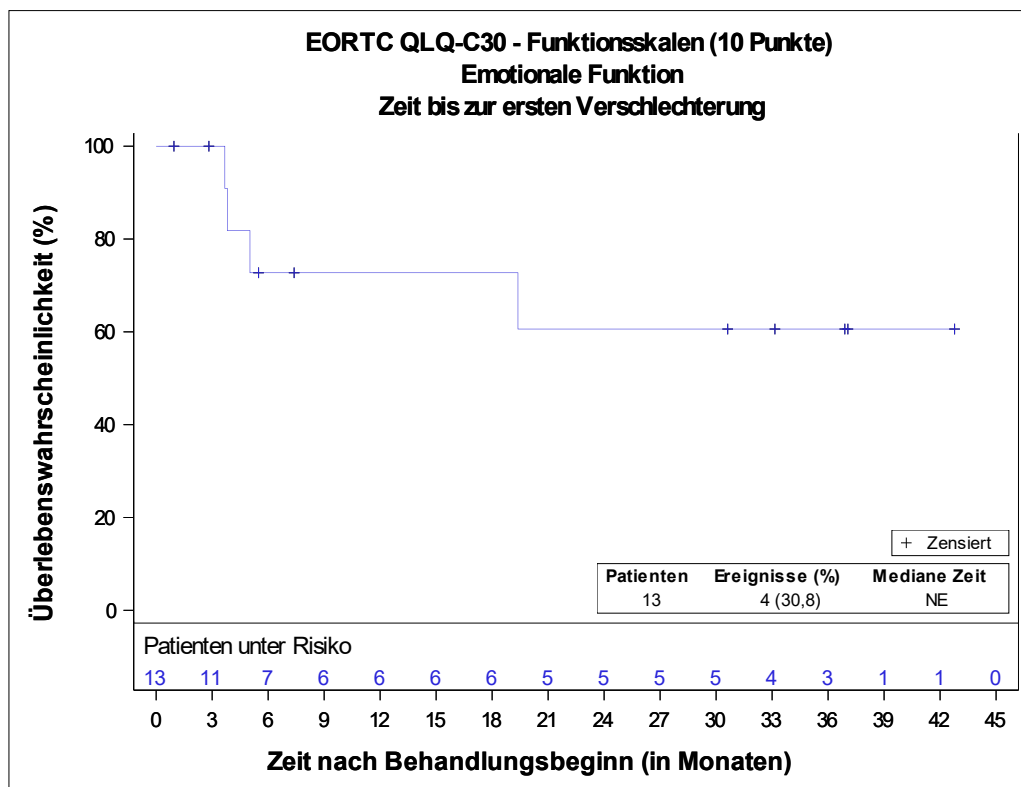
Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die emotionale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfaef_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 115: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbef_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 116: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (45,5)	3 (27,3)	3 (27,3)
Zyklus 7 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (30,0)	7 (70,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	1 (25,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

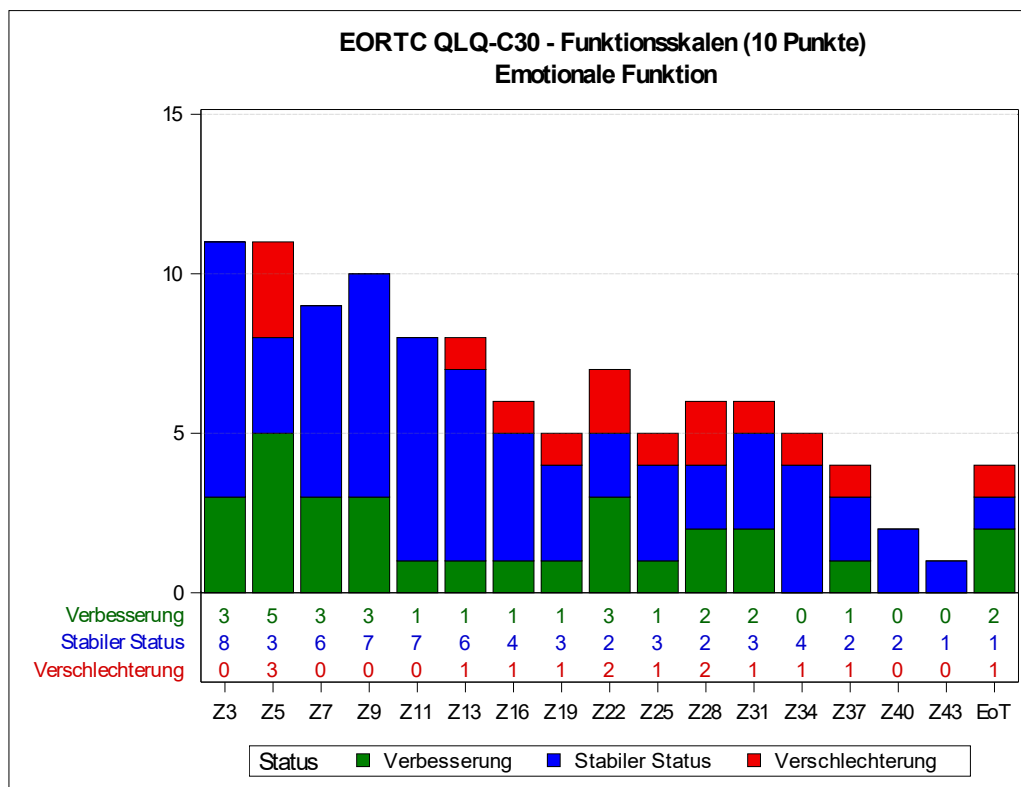
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 117: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 118: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	64,7 (29,69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	5,65
[95%-KI] ^c	[-5,61, 16,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	5,19
[95%-KI] ^c	[-6,06, 16,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	7,94
[95%-KI] ^c	[-4,51, 20,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	8,50
[95%-KI] ^c	[-3,30, 20,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	5,11
[95%-KI] ^c	[-8,19, 18,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	1,58
[95%-KI] ^c	[-11,62, 14,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-1,04
[95%-KI] ^c	[-16,30, 14,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,68
[95%-KI] ^c	[-16,02, 17,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	1,06
[95%-KI] ^c	[-13,05, 15,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,68
[95%-KI] ^c	[-16,02, 17,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,23
[95%-KI] ^c	[-11,01, 19,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,01
[95%-KI] ^c	[-8,23, 22,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,33
[95%-KI] ^c	[-18,02, 15,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,16
[95%-KI] ^c	[-17,52, 19,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	1,11
[95%-KI] ^c	[-25,64, 27,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-3,06
[95%-KI] ^c	[-40,63, 34,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	5,12
[95%-KI] ^c	[-13,94, 24,17]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

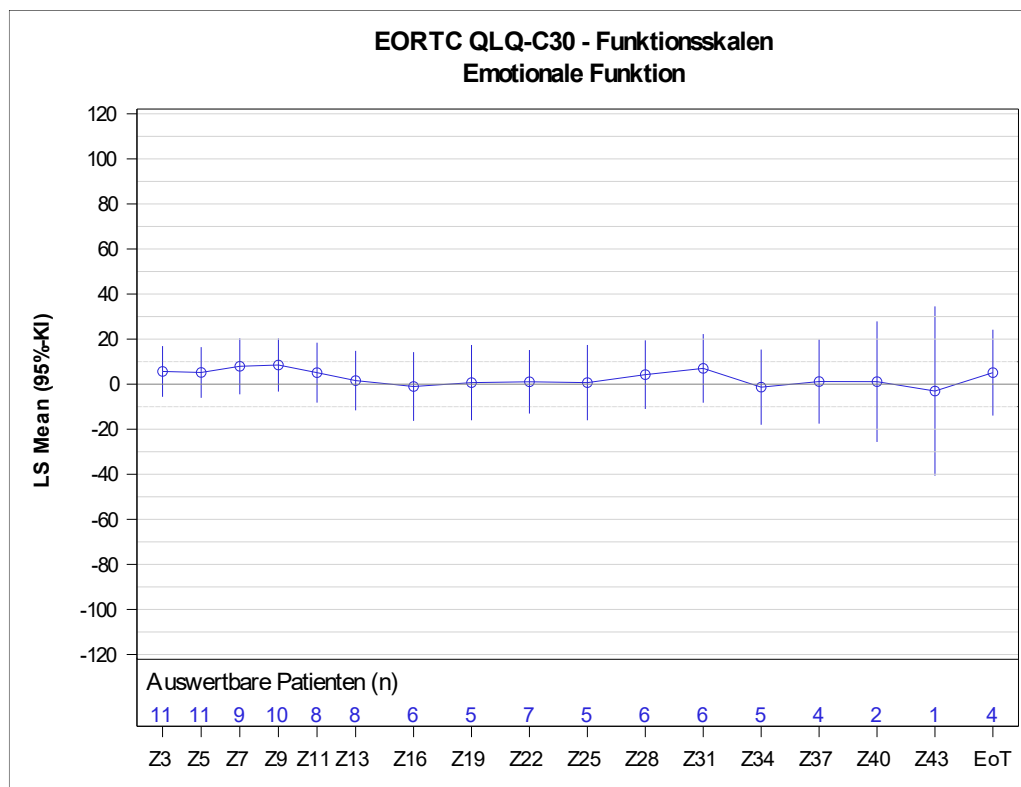
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqefrm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 119: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 120: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (23,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (76,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

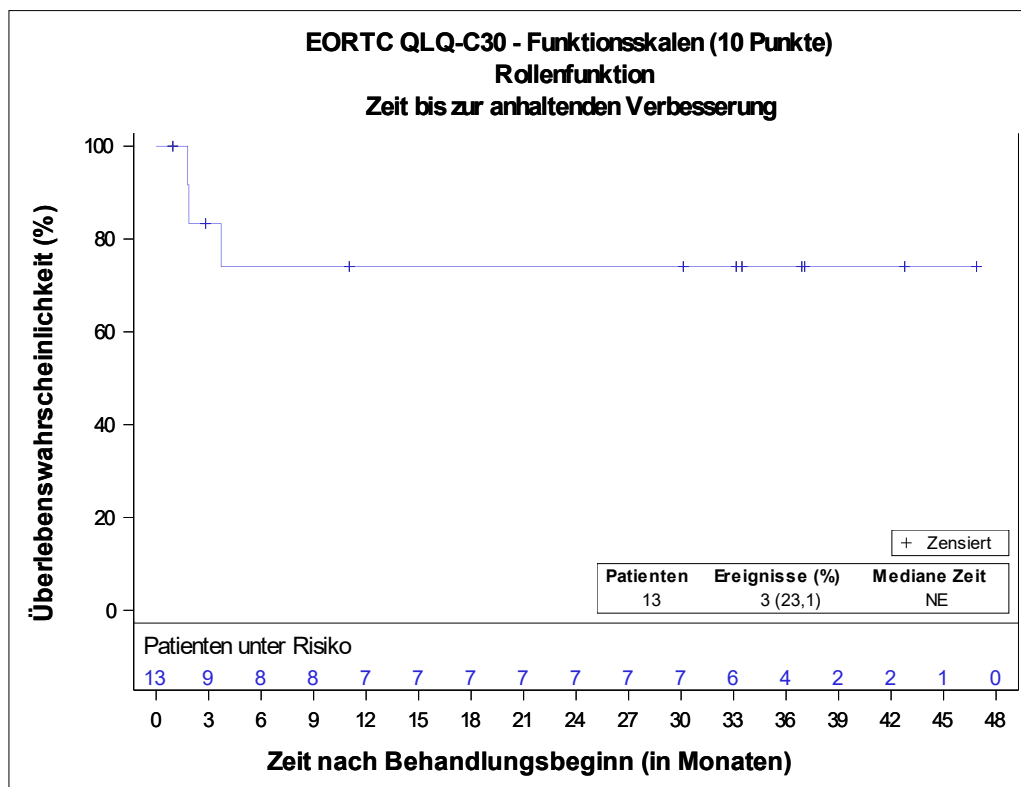
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdrf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 121: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

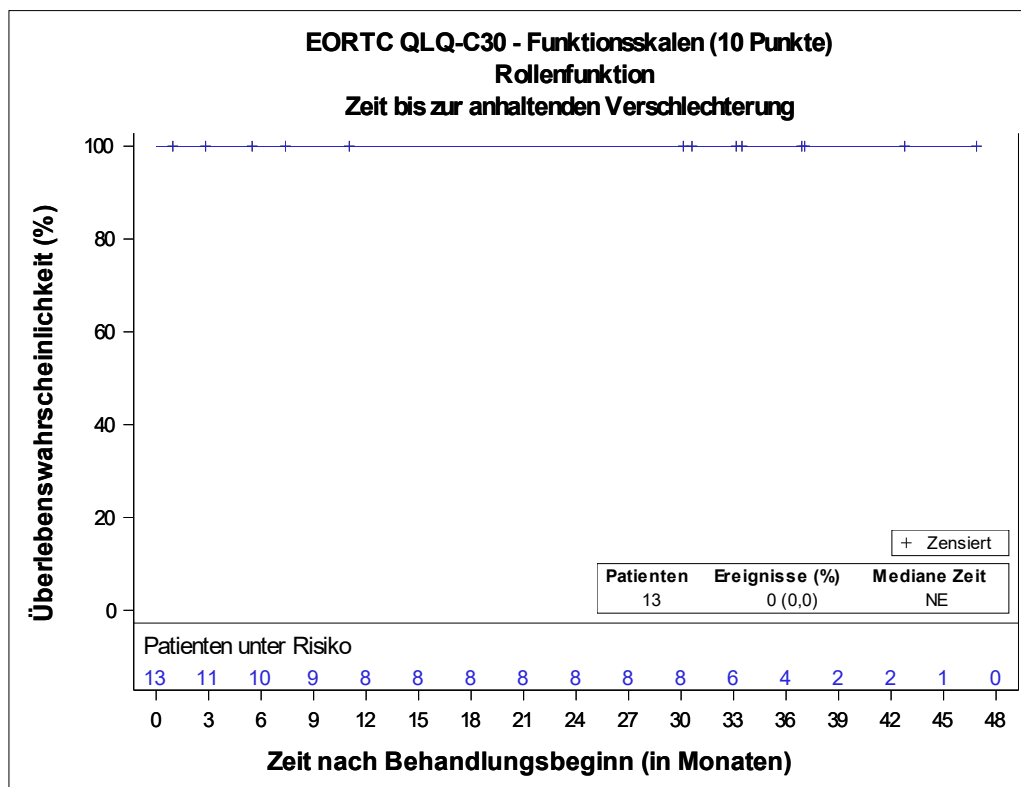
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 122: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

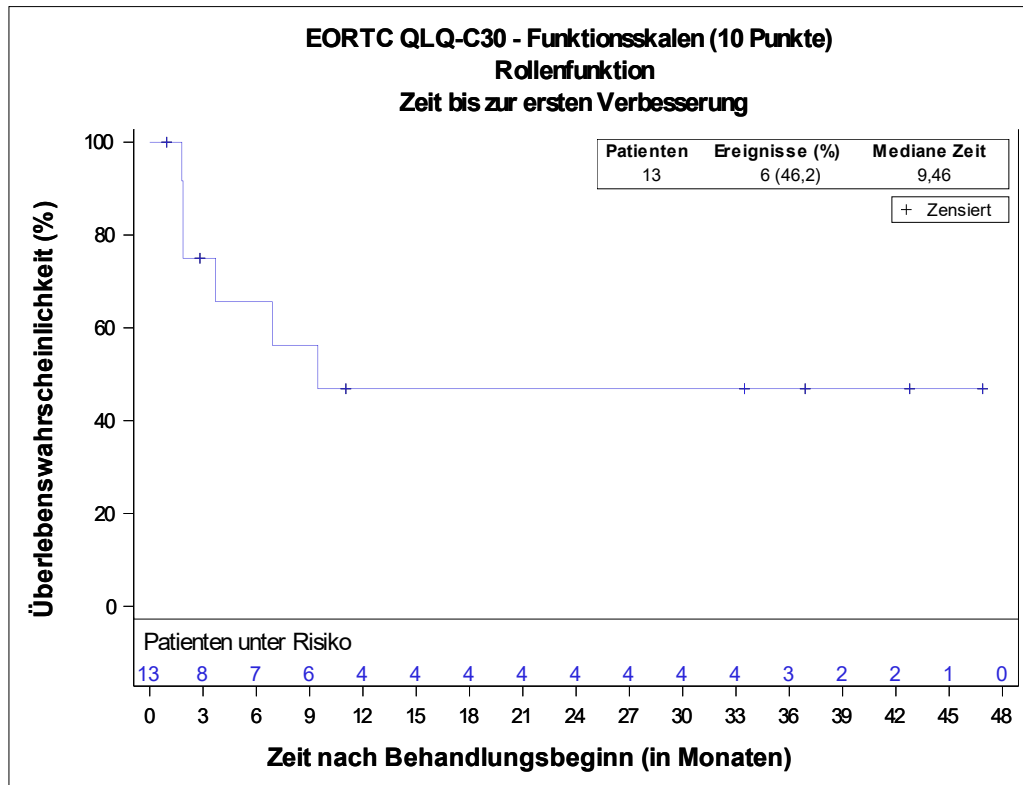
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 123: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,46 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftftrf2_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

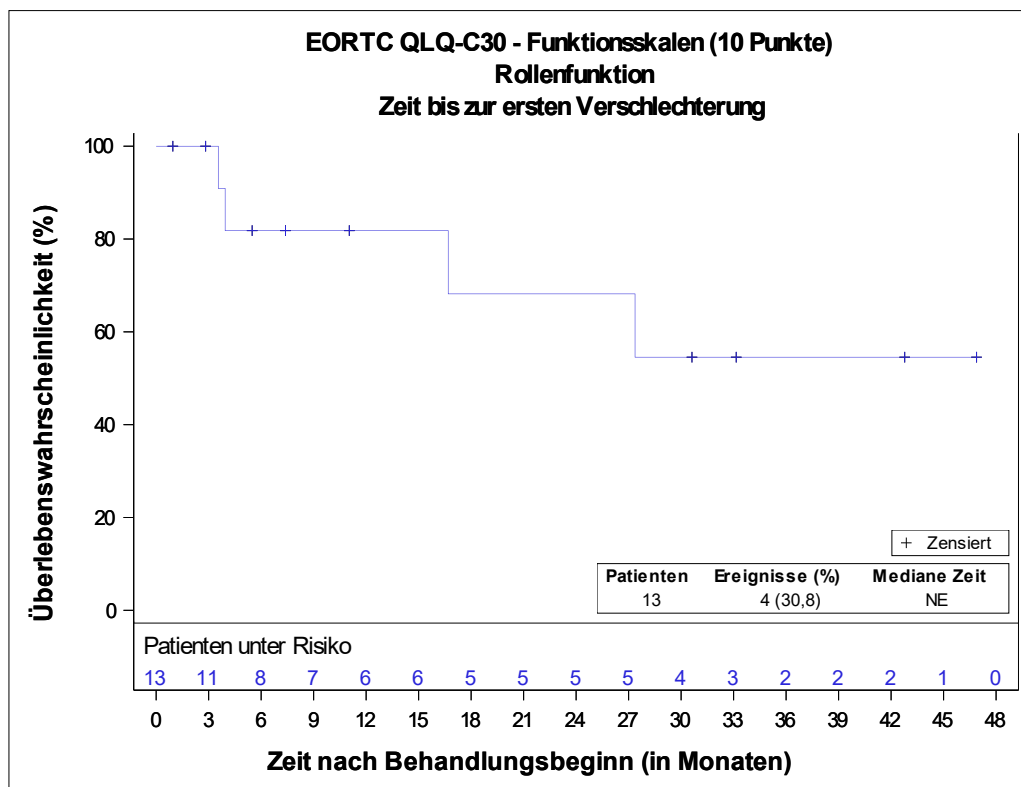
Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die Rollenfunktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfurf2_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 125: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbrf2_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 126: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Zyklus 7 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 9 Tag 1	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (50,0)	2 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

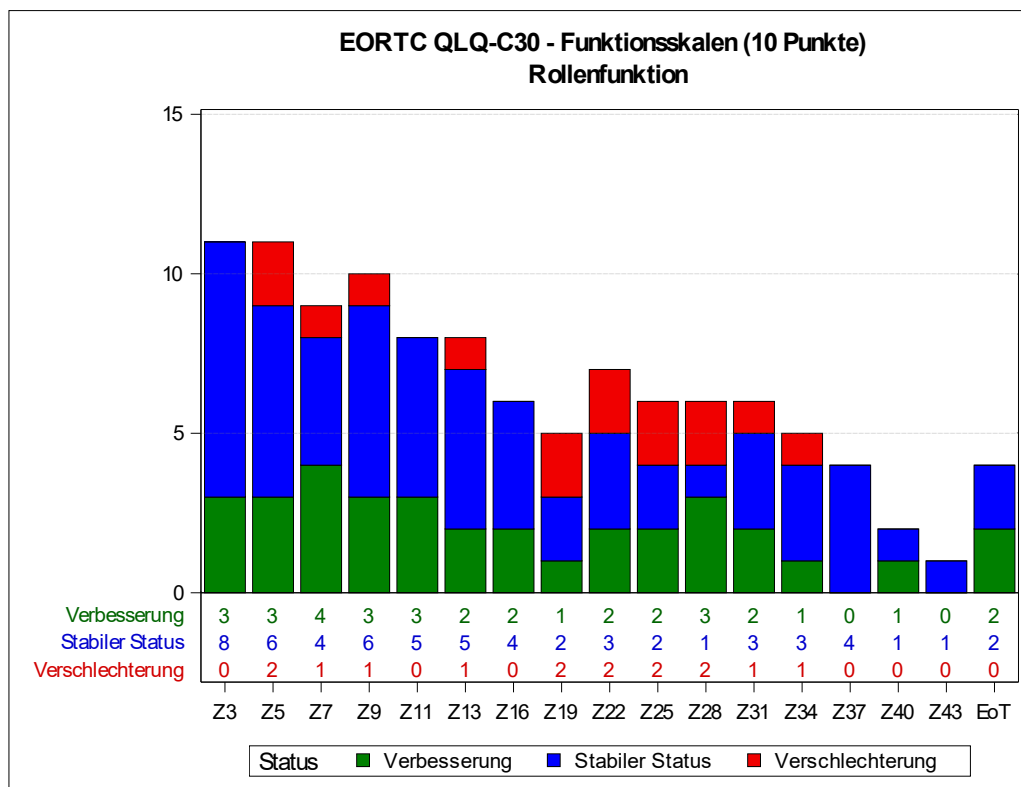
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 127: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 128: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	61,5 (35,61)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	5,74
[95%-KI] ^c	[-7,14, 18,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	9,09
[95%-KI] ^c	[-3,75, 21,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	10,80
[95%-KI] ^c	[-3,39, 24,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,87
[95%-KI] ^c	[-7,59, 19,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	17,41
[95%-KI] ^c	[2,27, 32,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	6,55
[95%-KI] ^c	[-8,52, 21,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	12,65
[95%-KI] ^c	[-4,72, 30,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,81
[95%-KI] ^c	[-26,85, 11,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	0,58
[95%-KI] ^c	[-15,50, 16,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,54
[95%-KI] ^c	[-15,84, 18,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,10
[95%-KI] ^c	[-10,28, 24,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,32
[95%-KI] ^c	[-13,06, 21,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,15
[95%-KI] ^c	[-20,18, 17,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-0,14
[95%-KI] ^c	[-21,41, 21,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	13,24
[95%-KI] ^c	[-16,89, 43,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,99
[95%-KI] ^c	[-27,86, 57,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	4,69
[95%-KI] ^c	[-17,67, 27,04]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

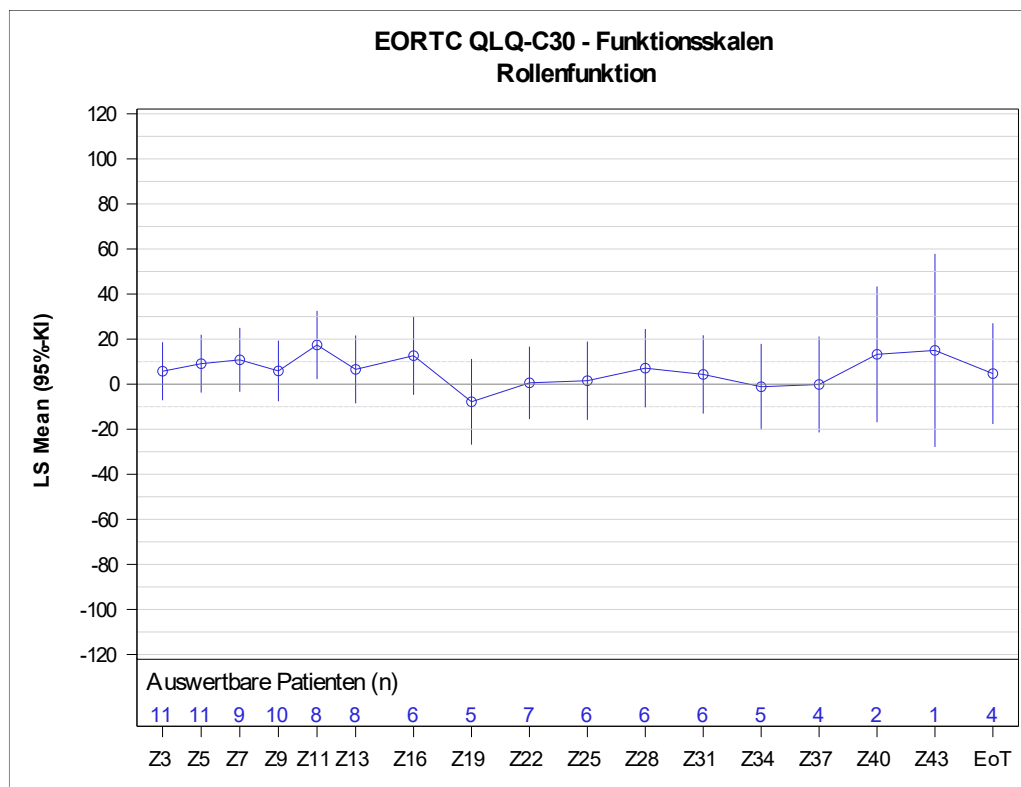
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqrf2rm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 130: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	13 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,7)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (92,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,23; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

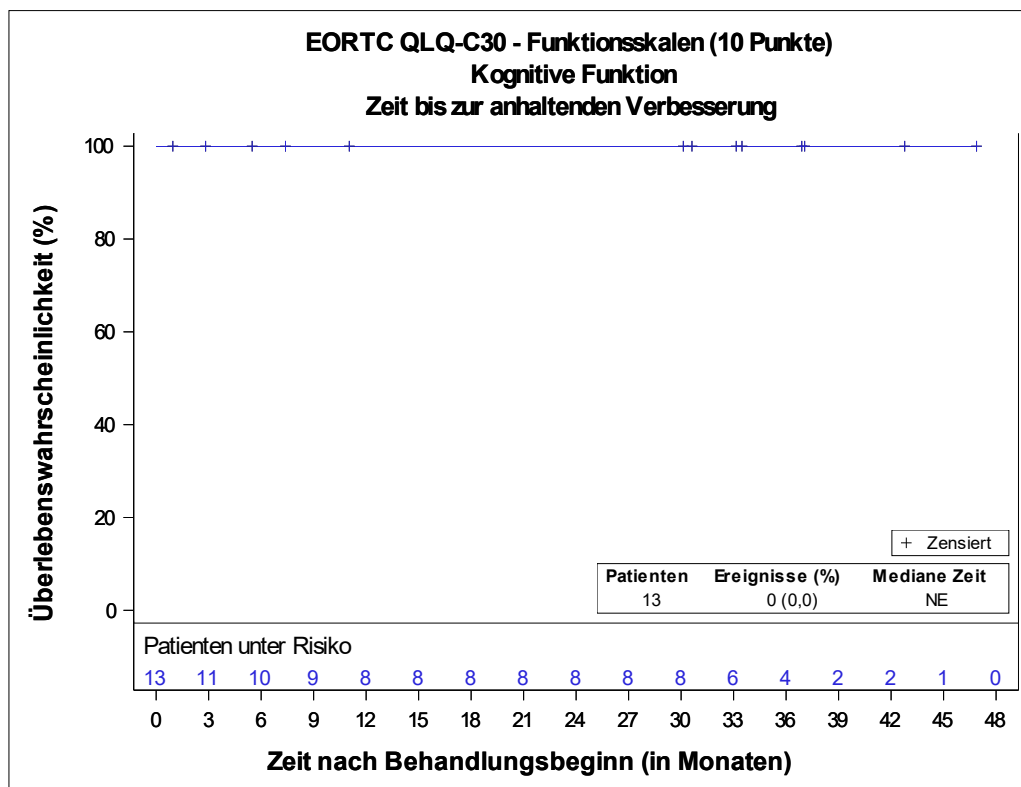
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 131: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

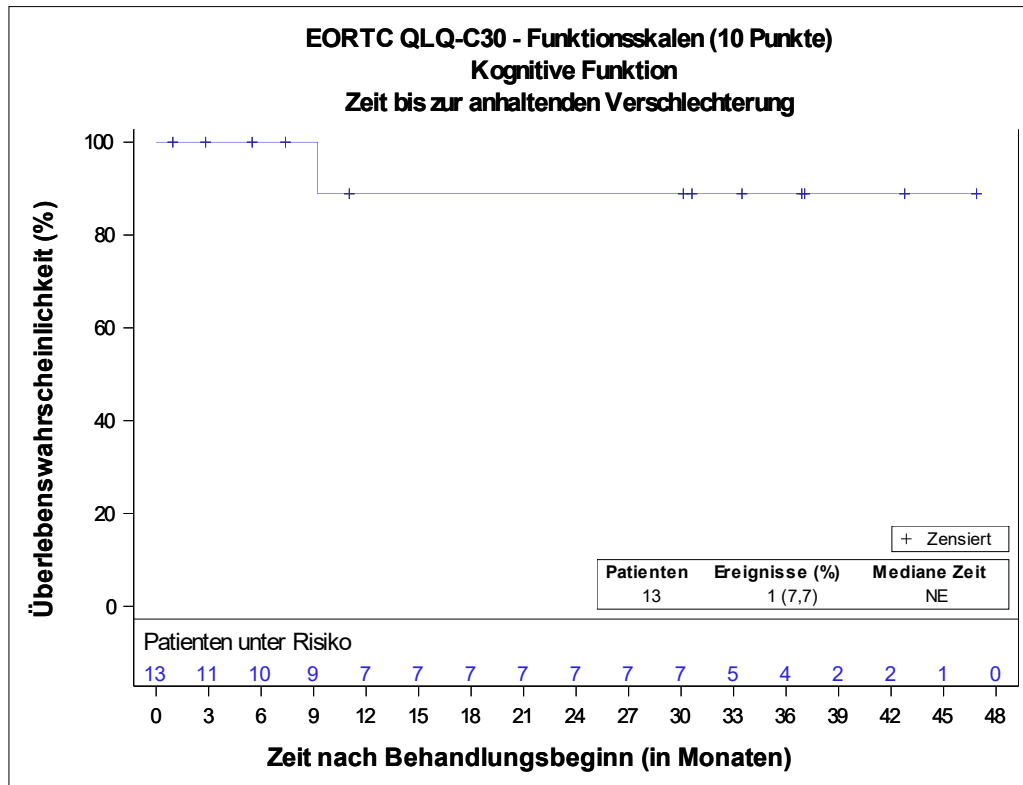
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 132: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

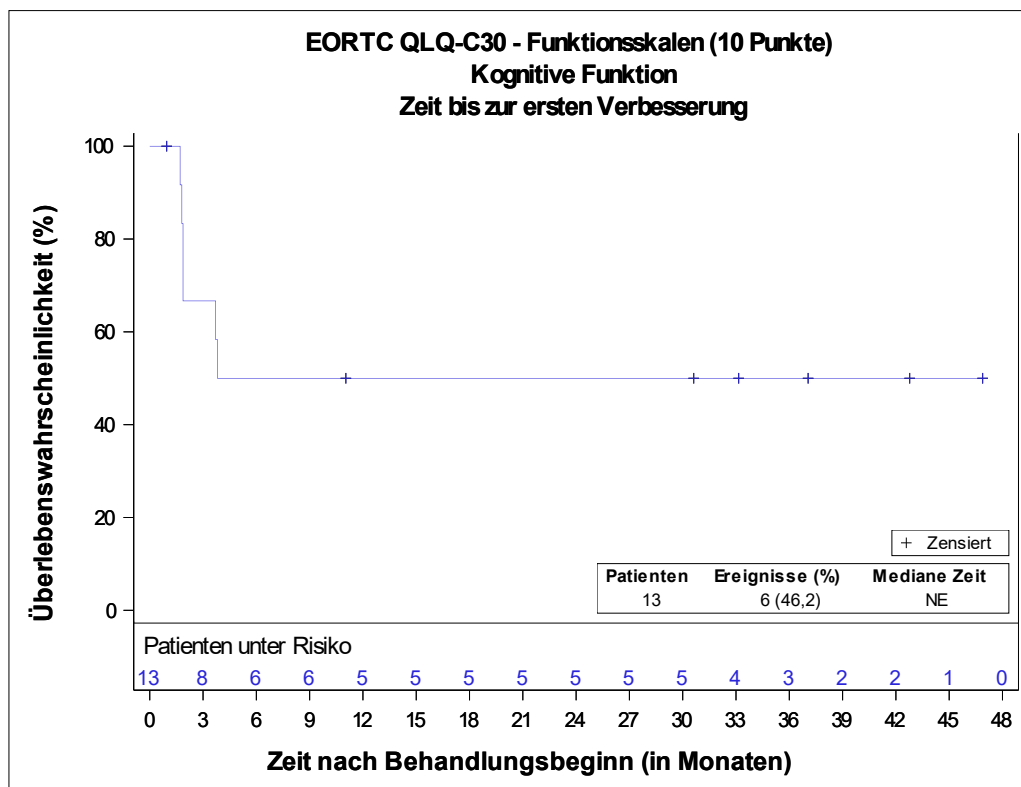
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 133: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (46,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (53,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (61,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (38,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	8,15 [2,83; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfjf_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 134: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

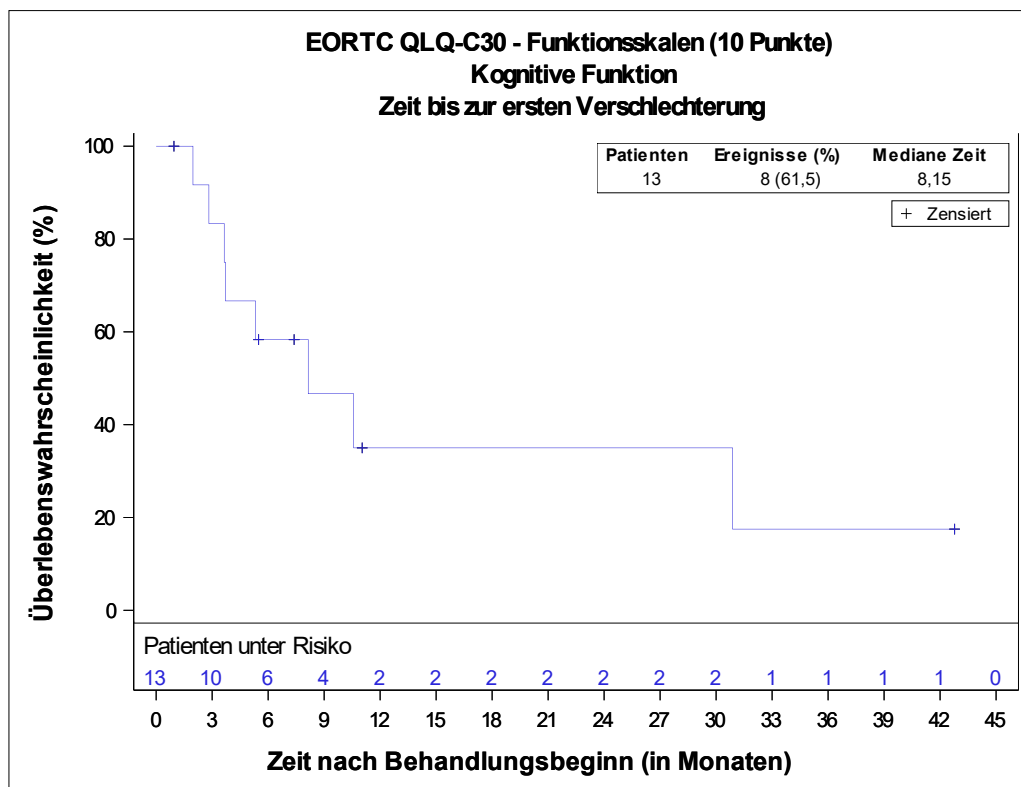
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfacf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 135: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjtfbcf_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 136: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 5 Tag 1	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)
Zyklus 7 Tag 1	1 (11,1)	7 (77,8)	1 (11,1)
Zyklus 9 Tag 1	1 (10,0)	7 (70,0)	2 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	6 (75,0)	2 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Zyklus 16 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

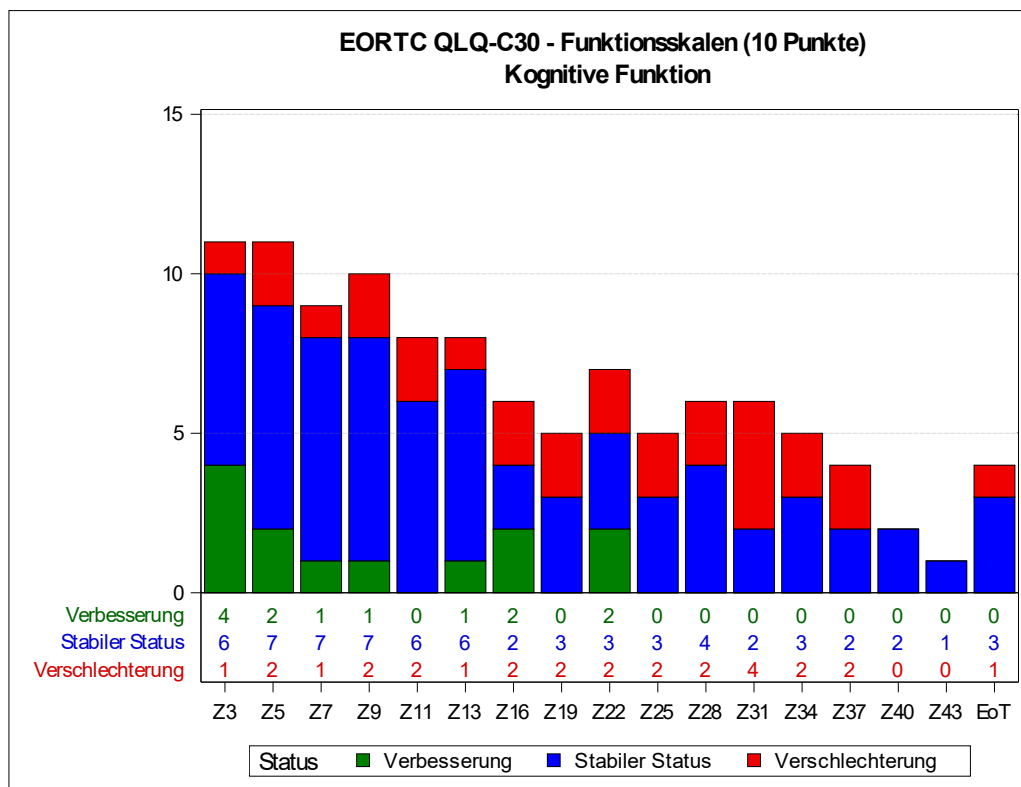
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 137: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfbc_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 138: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	78,2 (22,96)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	6,30
[95%-KI] ^c	[-1,48, 14,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-0,14
[95%-KI] ^c	[-7,90, 7,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-0,01
[95%-KI] ^c	[-8,60, 8,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-3,48
[95%-KI] ^c	[-11,63, 4,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,77
[95%-KI] ^c	[-15,92, 2,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-0,01
[95%-KI] ^c	[-9,12, 9,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,34
[95%-KI] ^c	[-12,87, 8,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,74
[95%-KI] ^c	[-21,26, 1,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	-2,20
[95%-KI] ^c	[-11,94, 7,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,74
[95%-KI] ^c	[-21,26, 1,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,35
[95%-KI] ^c	[-18,86, 2,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-13,90
[95%-KI] ^c	[-24,41, -3,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,95
[95%-KI] ^c	[-18,48, 4,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-12,51
[95%-KI] ^c	[-25,39, 0,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,38
[95%-KI] ^c	[-19,72, 16,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,38
[95%-KI] ^c	[-27,22, 24,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,16
[95%-KI] ^c	[-16,13, 9,82]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

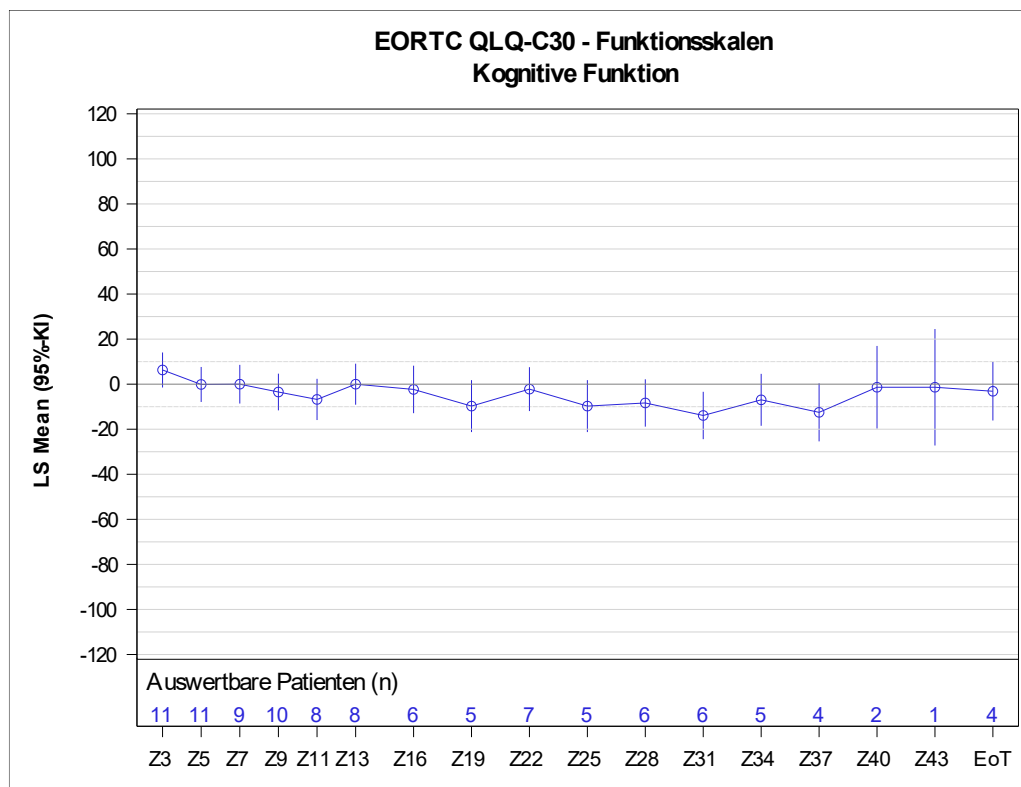
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 139: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfllp_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 140: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,7)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (92,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

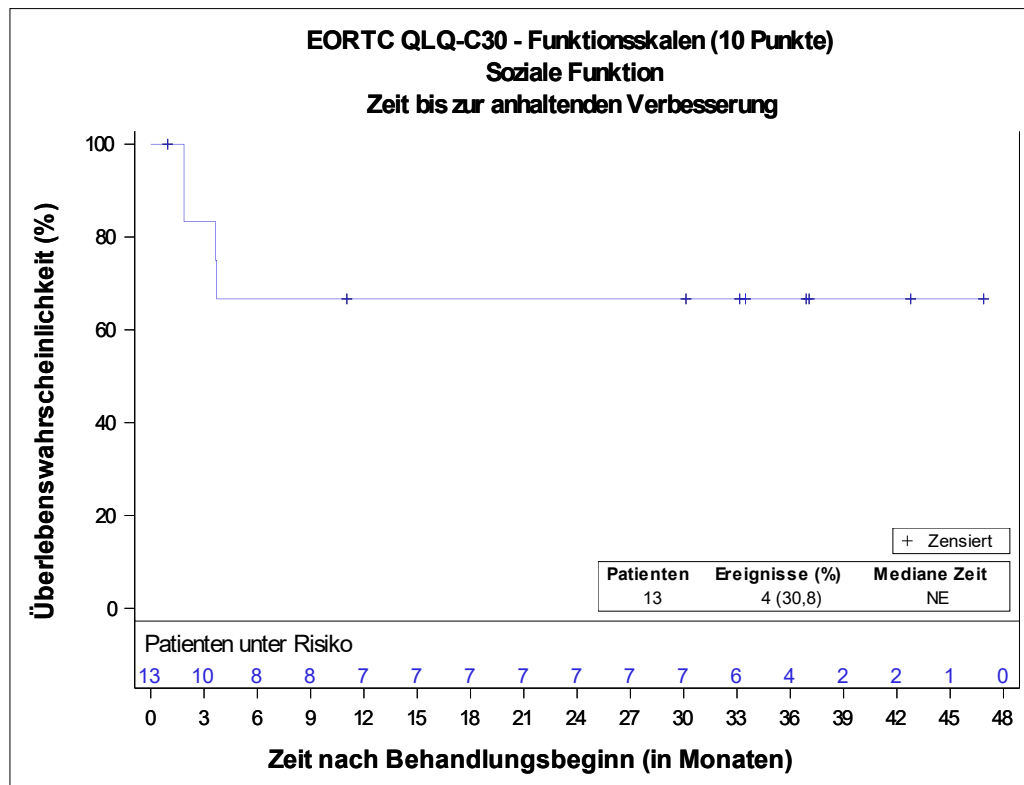
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 141: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

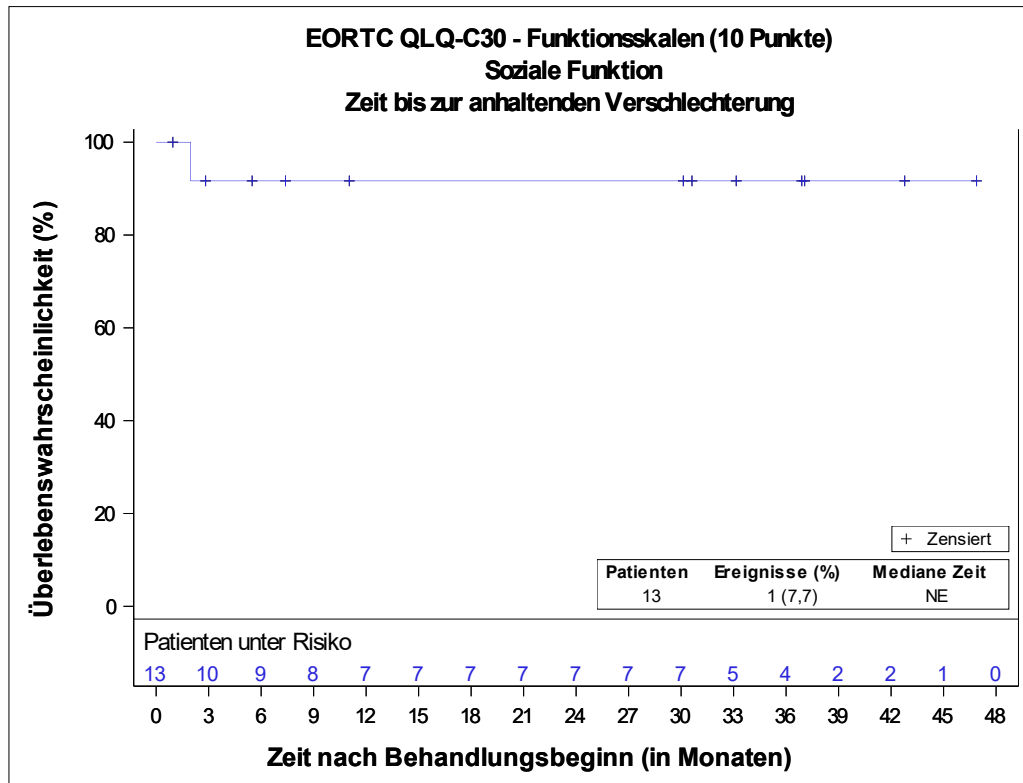
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 142: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

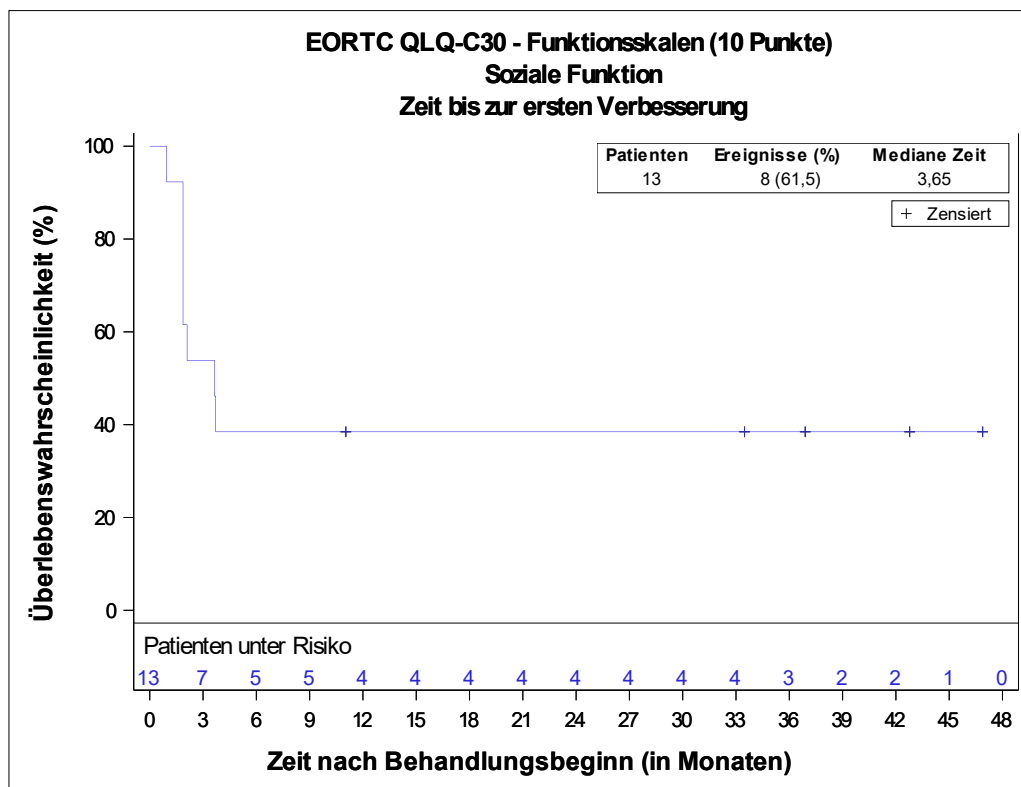
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 143: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (61,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (38,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,65 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (30,8)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (69,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

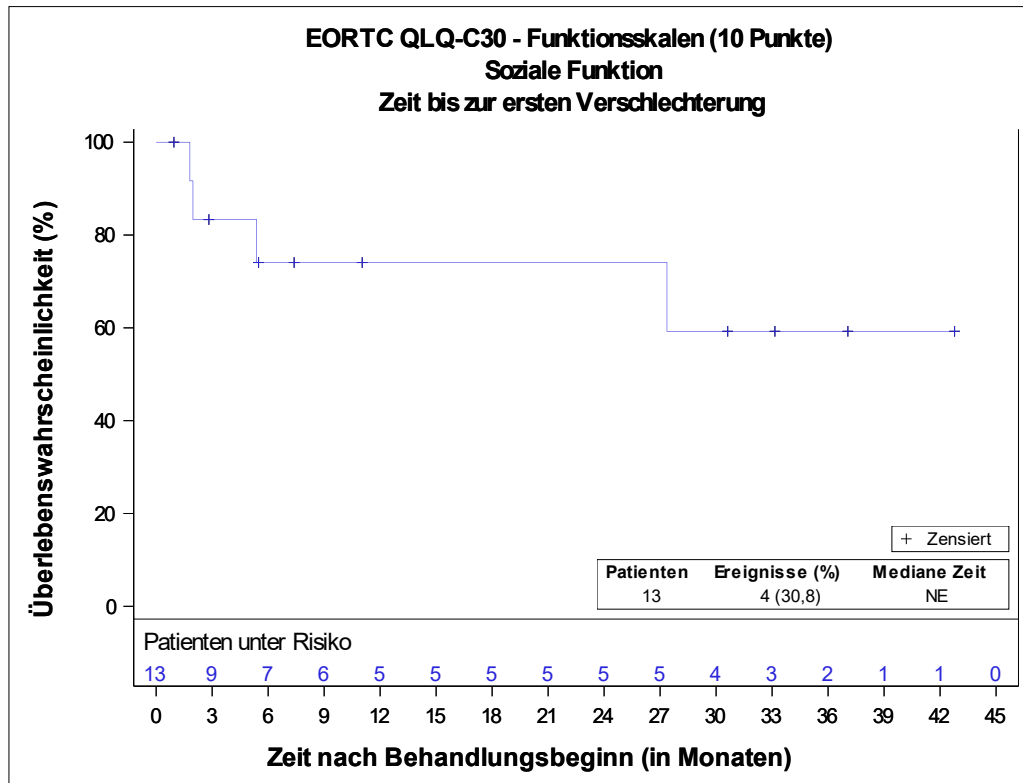
Abbildung 144: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die soziale Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjasf_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 145: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbsf_10p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 146: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N=17)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,2)
Zyklus 5 Tag 1	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Zyklus 9 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (50,0)	2 (25,0)	2 (25,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 19 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (100,0)	0 (0,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

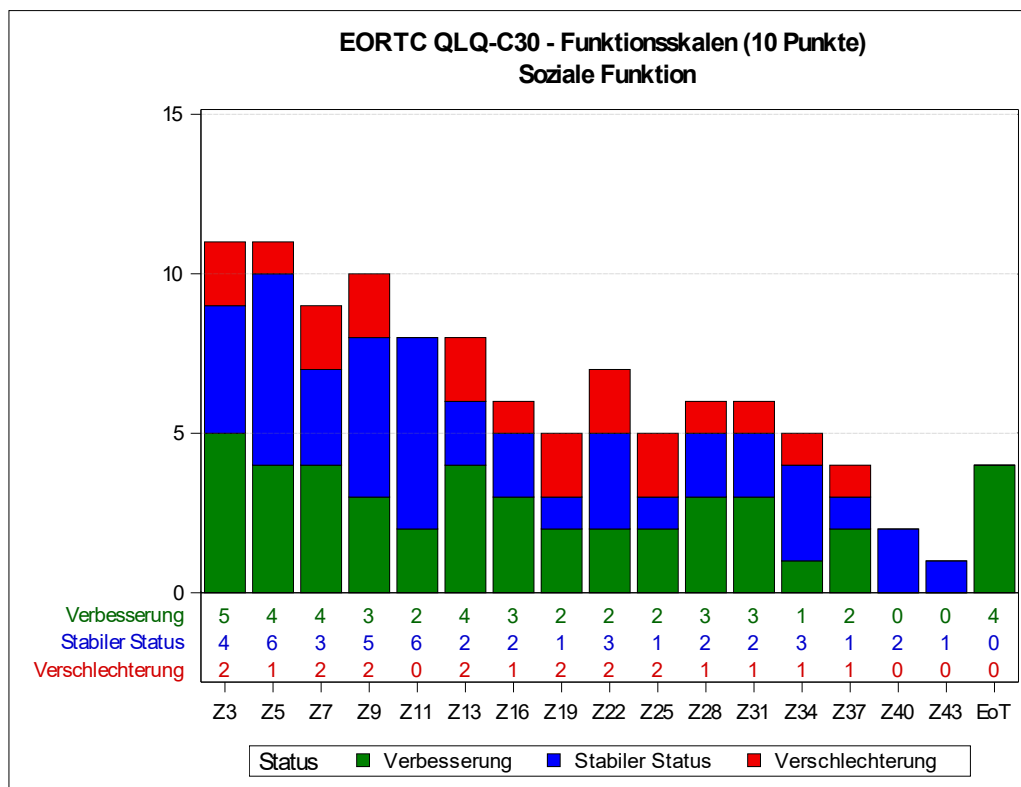
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_ch10p2_tasgp0_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 147: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfsfb_10p_tasgp0_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 148: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	13
Mittelwert (STD)	66,7 (34,69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	0,50
[95%-KI] ^c	[-11,98, 12,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	3,86
[95%-KI] ^c	[-8,55, 16,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	4,14
[95%-KI] ^c	[-9,58, 17,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	6,05
[95%-KI] ^c	[-6,96, 19,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	10,62
[95%-KI] ^c	[-3,93, 25,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	6,45
[95%-KI] ^c	[-8,10, 21,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,06
[95%-KI] ^c	[-11,74, 21,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,05
[95%-KI] ^c	[-19,45, 17,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
n ^b	7
LS Mean ^c	-9,00
[95%-KI] ^c	[-24,54, 6,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,72
[95%-KI] ^c	[-26,12, 10,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,34
[95%-KI] ^c	[-12,49, 21,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,12
[95%-KI] ^c	[-9,71, 23,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,72
[95%-KI] ^c	[-26,12, 10,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,28
[95%-KI] ^c	[-18,29, 22,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,28
[95%-KI] ^c	[-26,80, 31,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,62
[95%-KI] ^c	[-26,67, 55,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,55
[95%-KI] ^c	[-25,37, 18,27]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 13) (N = 17)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

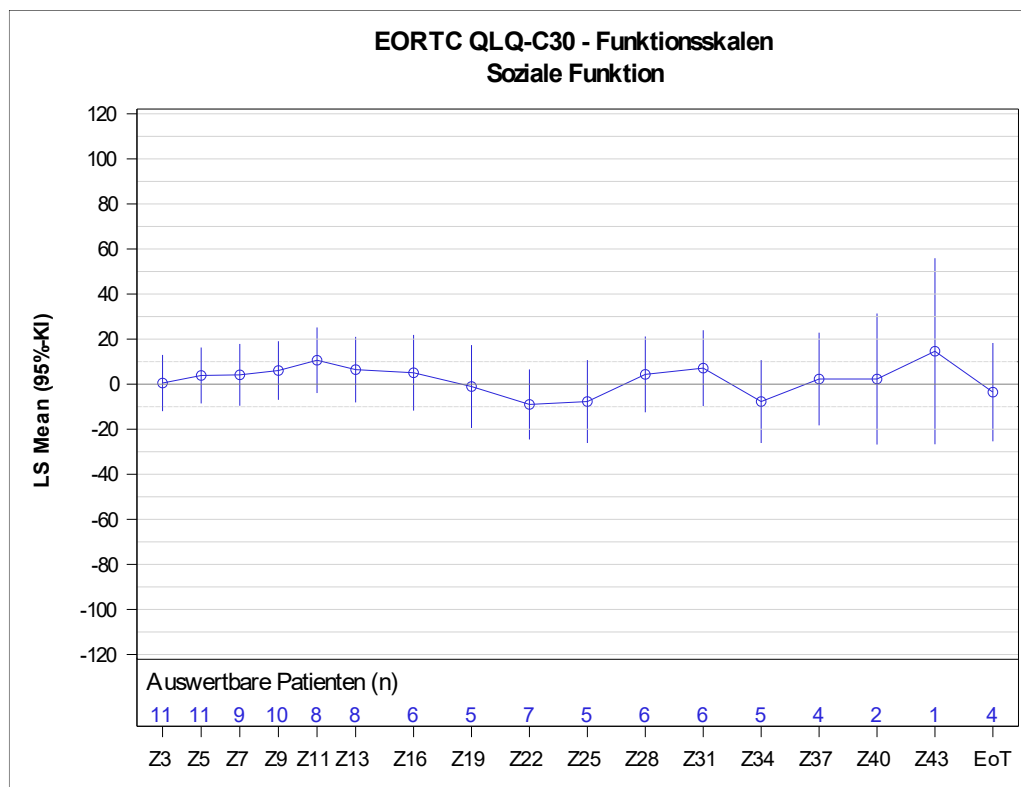
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfm_tasgp0_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 149: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsf1p_tasgp0_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M2.1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 150: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 18)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	18 (100)
CTCAE-Grad < 3	3 (16,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	15 (83,3)
CTCAE-Grad 3	12 (66,7)
CTCAE-Grad 4	1 (5,6)
CTCAE-Grad 5	2 (11,1)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	15 (83,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	6 (33,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (38,9)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (5,6)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anyae_ge_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anyae_ge_tasgp0_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 151: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 18)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 0 oder 1	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	9 (50,0)
CTCAE-Grad < 3	6 (33,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (16,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	11 (61,1)
CTCAE-Grad < 3	6 (33,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (27,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	3 (16,7)
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (16,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	3 (16,7)
CTCAE-Grad < 3	2 (11,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (5,6)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 18)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 anomal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_aesi_ge_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_aesi_ge_tasgp0_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M2.2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 -
LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen
systemischen Therapielinien: 2)**

Anhang 4-M2.2.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	12 (60,0)
Lebend	8 (40,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	18,73 [5,85; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	63,6 [38,1; 80,9]
≥ 24 Monate	38,2 [16,3; 60,0]
≥ 36 Monate	28,6 [8,8; 52,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	26,32
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

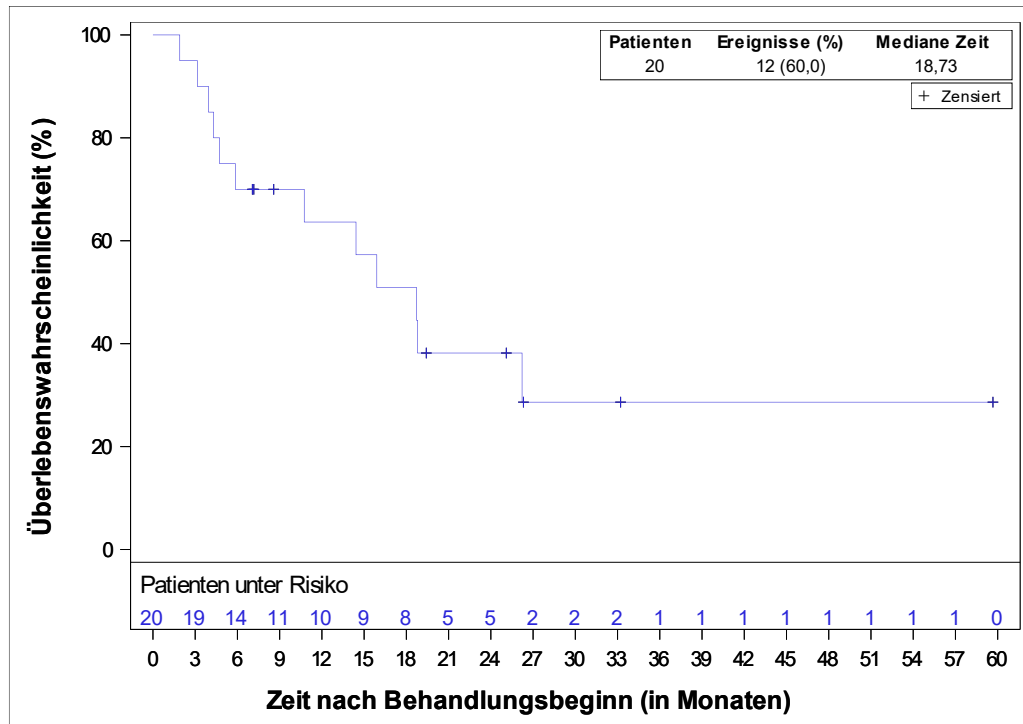
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M2.2.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	6 (30,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	7 (35,0)
Zensiert	7 (35,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	5 (25,0)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (5,0)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	1 (5,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	15,90 [4,30; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	51,5 [27,2; 71,3]
≥ 24 Monate	37,5 [15,5; 59,7]
≥ 30 Monate	25,0 [5,6; 51,5]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	24,87
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

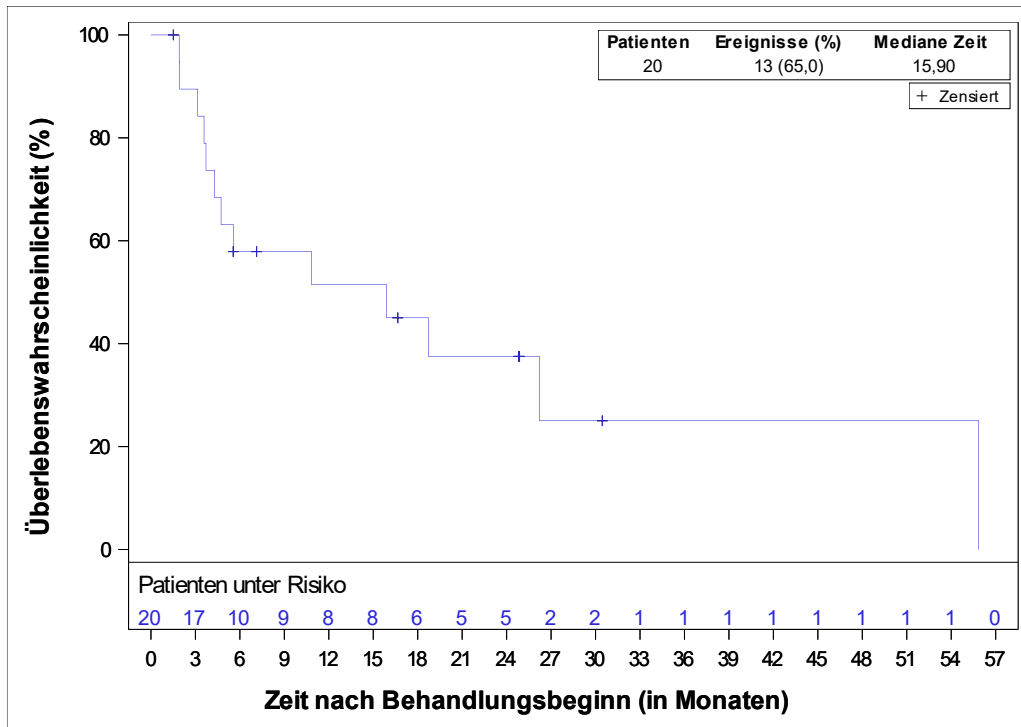
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_pfskm_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M2.2.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 5: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	2 (10,0)
Partielles Ansprechen (PR)	8 (40,0)
Stabile Erkrankung (SD)	7 (35,0)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	5 (25,0)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (5,0)
Nicht auswertbar	2 (10,0)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	15 (75,0) [50,9; 91,3]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 6: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	10 (50,0) [27,2; 72,8]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 7: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	10
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (20,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (30,0)
Zensiert	5 (50,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	4 (40,0)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	1 (10,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	24,54 [2,50; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	88,9 [43,3; 98,4]
≥ 12 Monate	77,8 [36,5; 93,9]
≥ 18 Monate	64,8 [25,3; 87,2]
≥ 24 Monate	64,8 [25,3; 87,2]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

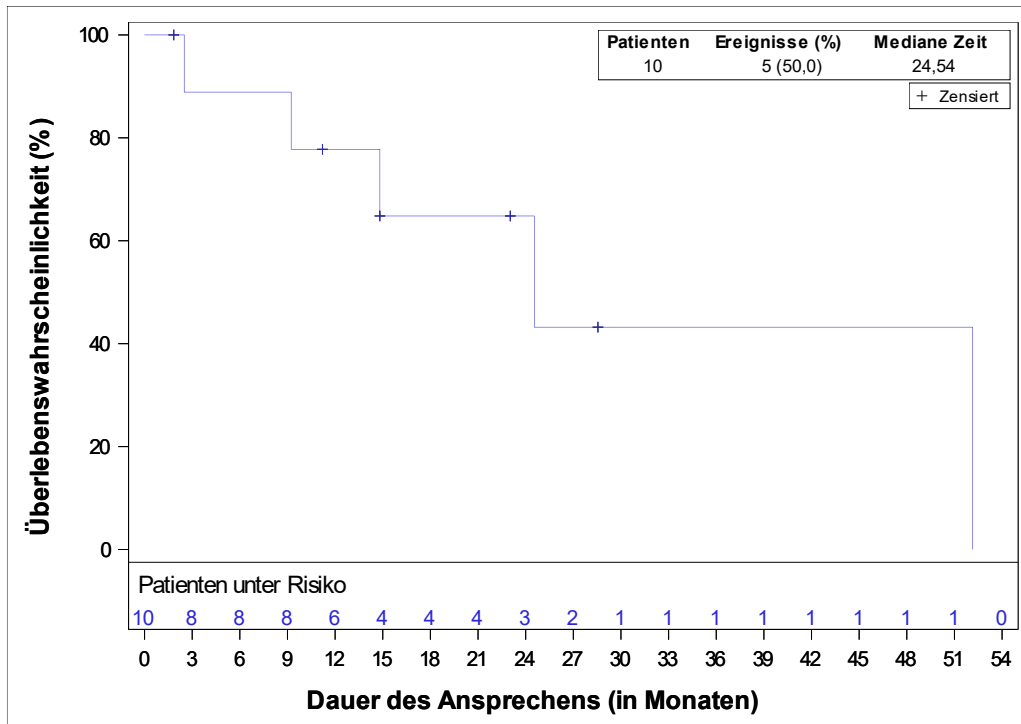
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_tasgp2_eff.rf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Tabelle 9: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	10
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,91 (1,64; 13,63)
Q1-Q3	1,84-3,75
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^e , n (%)	
< 2 Monate	6 (60,0)
≥ 2 und < 4 Monate	3 (30,0)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	1 (10,0)
<p>max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (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: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M2.2.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 10: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

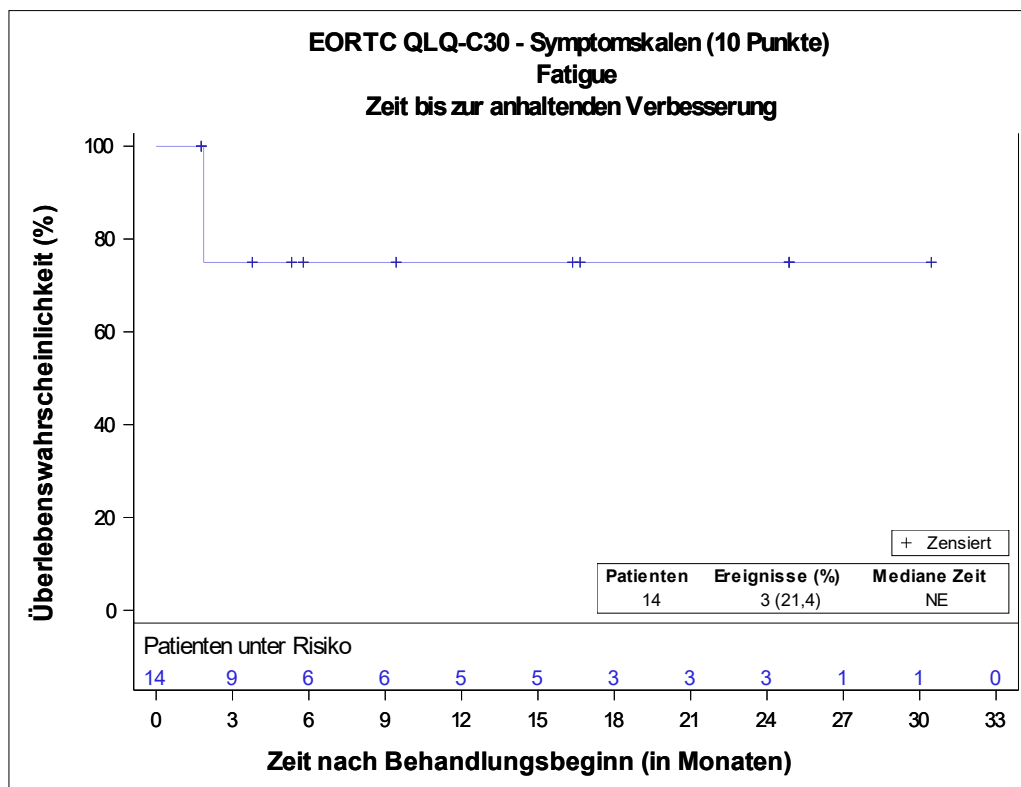
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 11: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

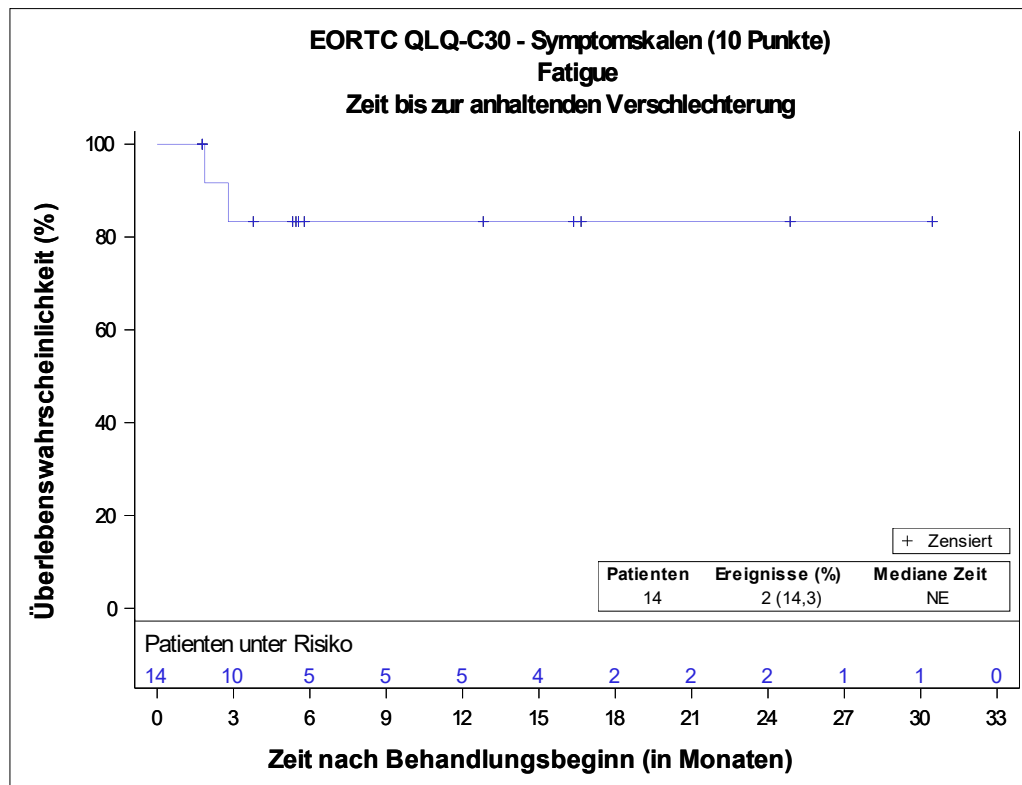
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 12: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbfa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 13: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Fatigue		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,46 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,91 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

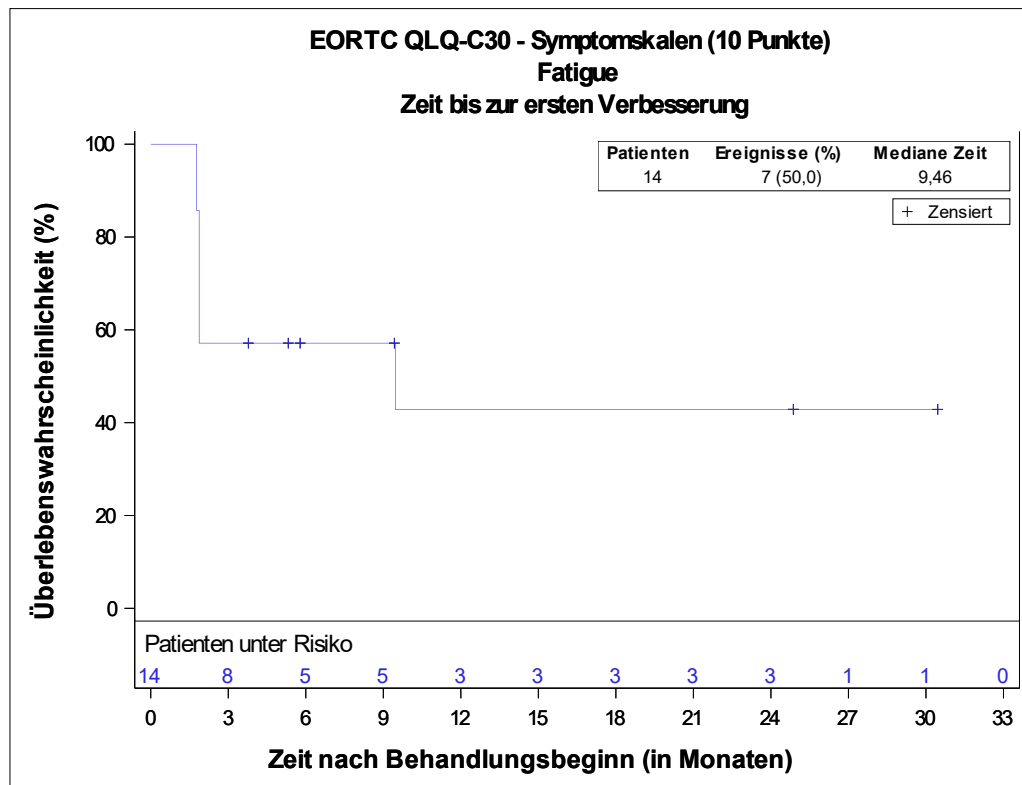
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstffa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 14: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

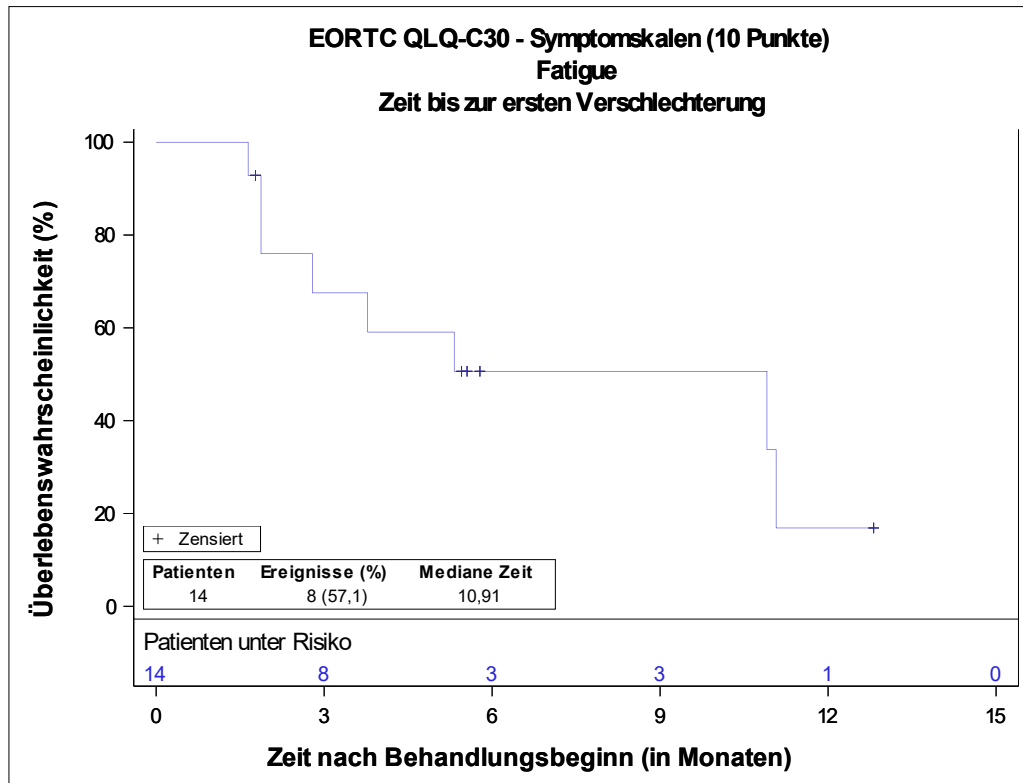
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfafa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 15: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfjfa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 16: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	1 (10,0)	4 (40,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,7)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

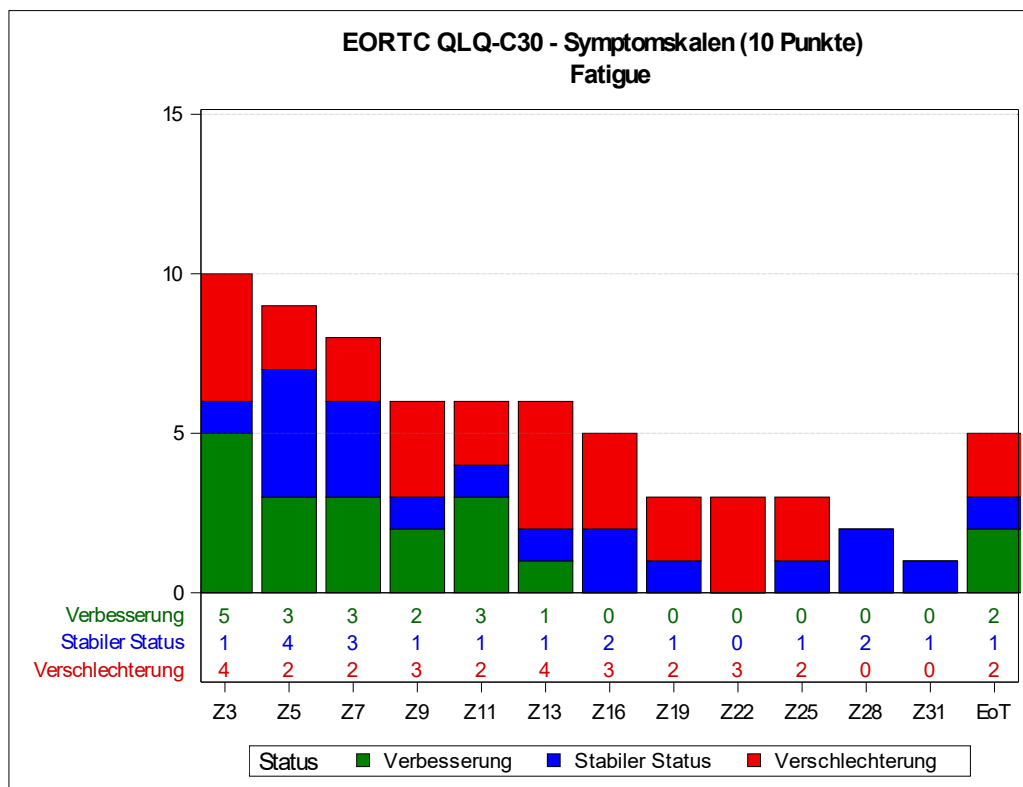
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfj_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 17: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 18: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	41,3 (23,24)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	1,55
[95%-KI] ^c	[-13,26, 16,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-8,40
[95%-KI] ^c	[-23,92, 7,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-6,85
[95%-KI] ^c	[-23,31, 9,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,46
[95%-KI] ^c	[-24,39, 13,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,02
[95%-KI] ^c	[-29,94, 7,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,95
[95%-KI] ^c	[-16,98, 20,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	13,00
[95%-KI] ^c	[-7,80, 33,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	3,66
[95%-KI] ^c	[-23,14, 30,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	9,35
[95%-KI] ^c	[-18,04, 36,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	1,94
[95%-KI] ^c	[-25,44, 29,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-17,86
[95%-KI] ^c	[-51,23, 15,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-21,71
[95%-KI] ^c	[-68,69, 25,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	12,15
[95%-KI] ^c	[-9,01, 33,32]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

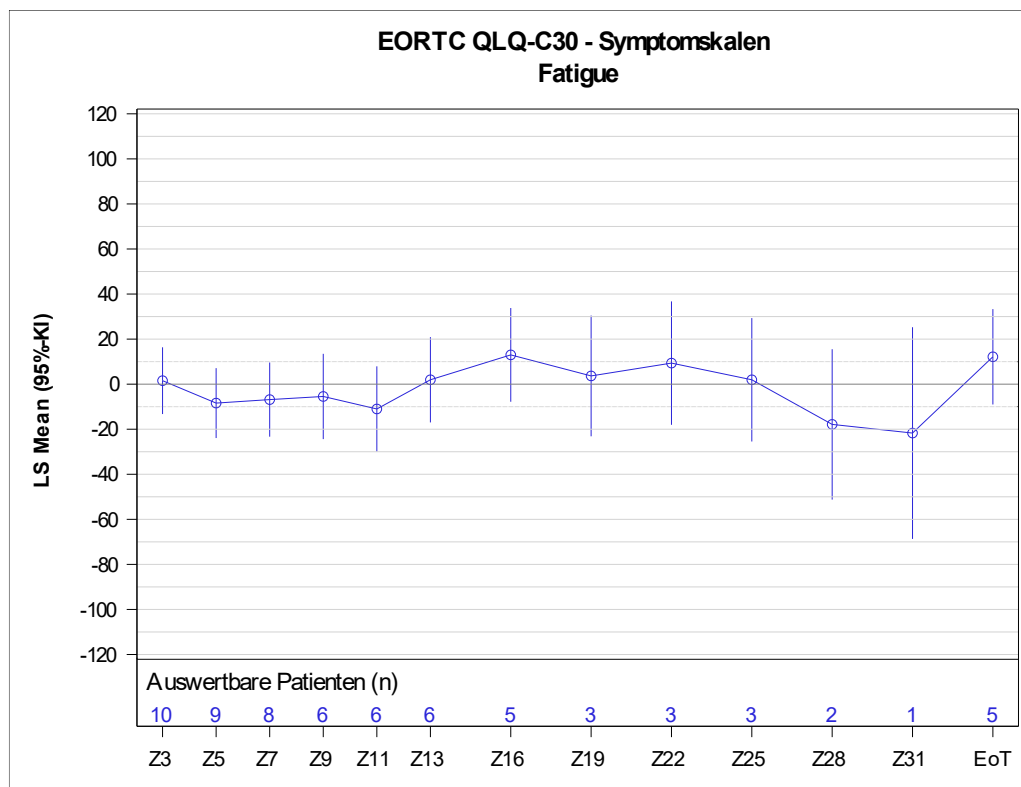
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 20: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

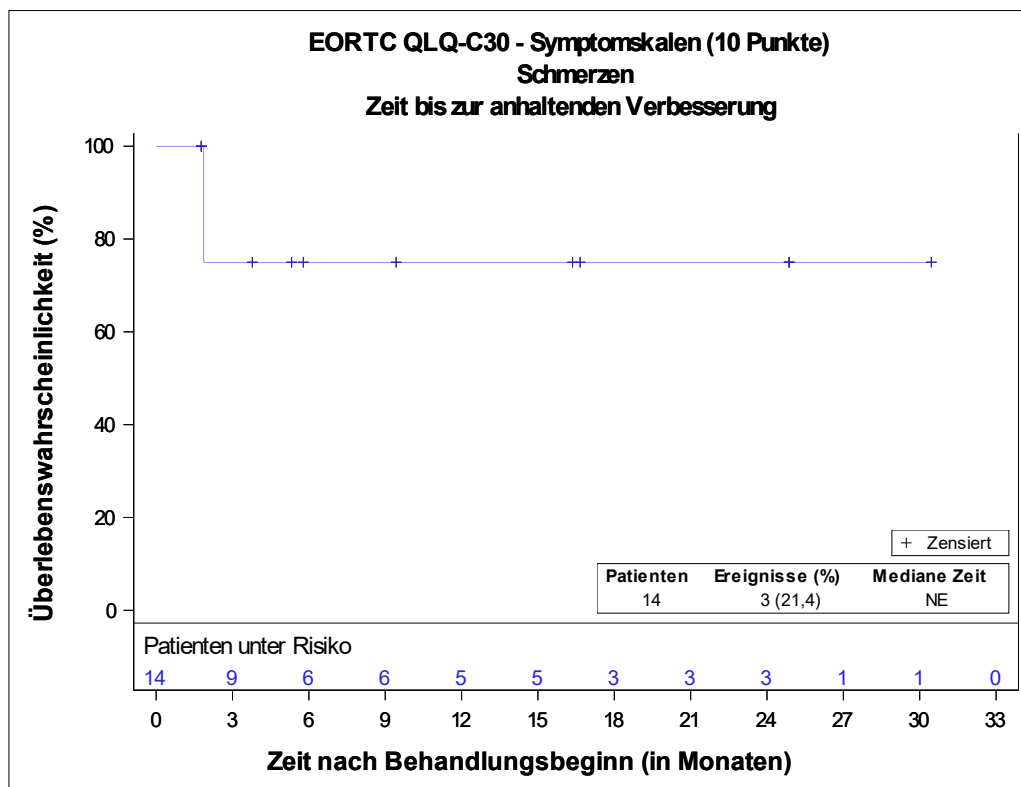
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 21: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

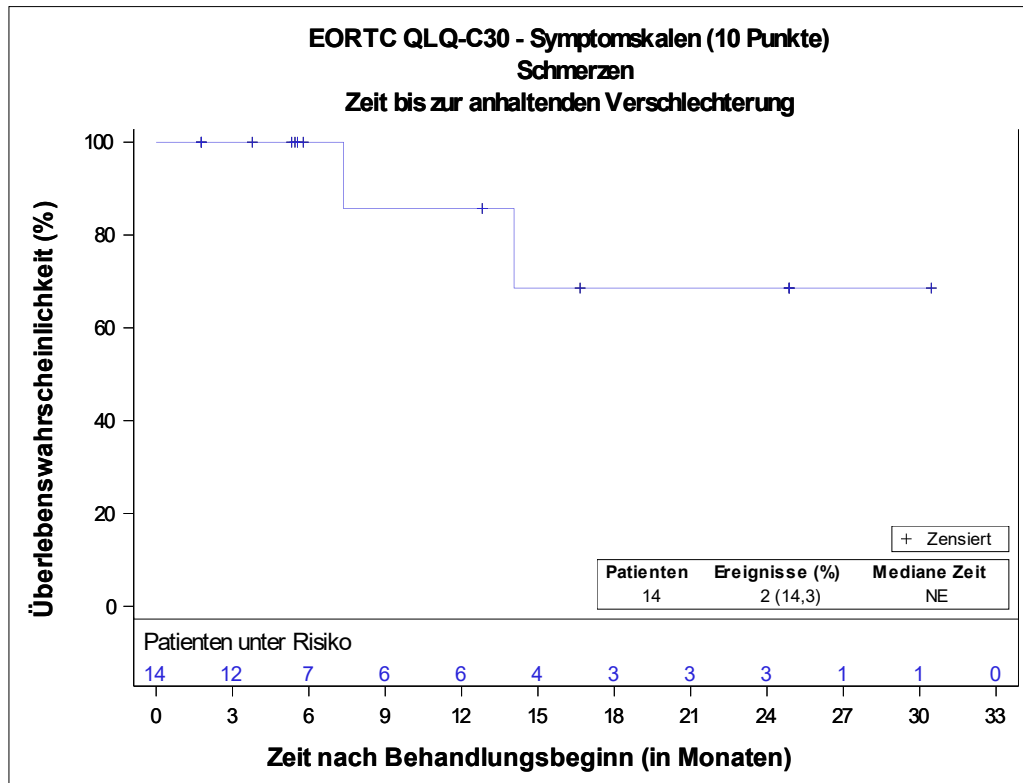
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 22: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbpa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 23: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Schmerzen		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,83 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [2,79; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

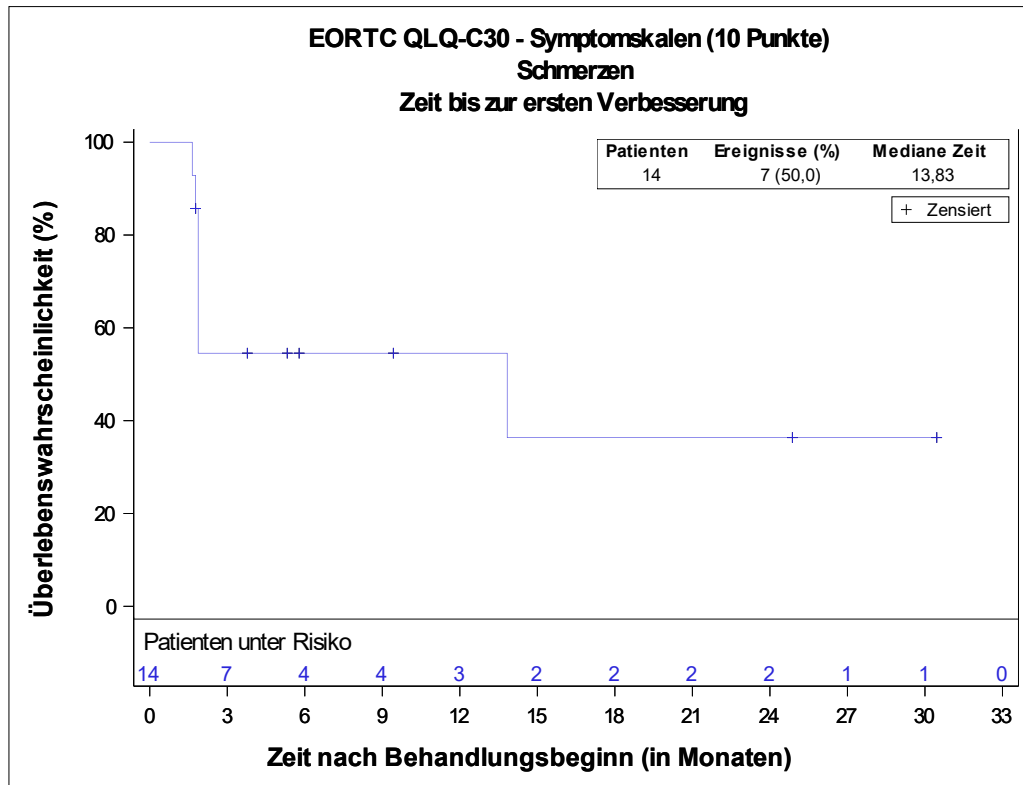
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 24: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

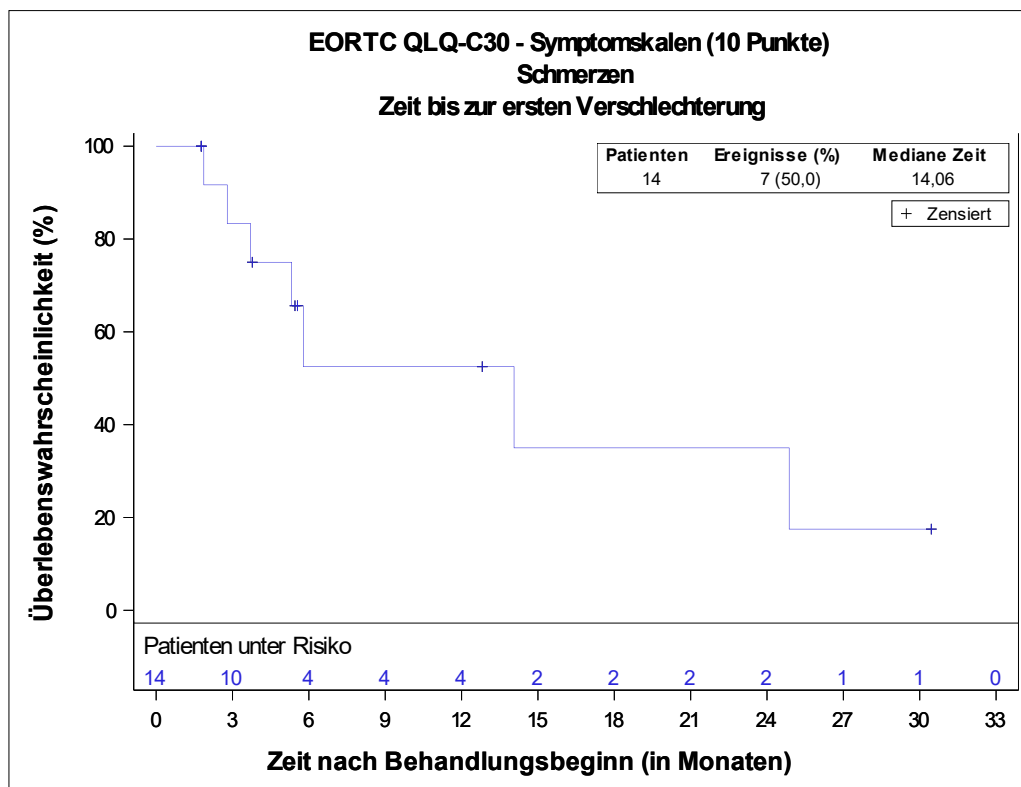
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 25: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbpa_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 26: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (20,0)	2 (40,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

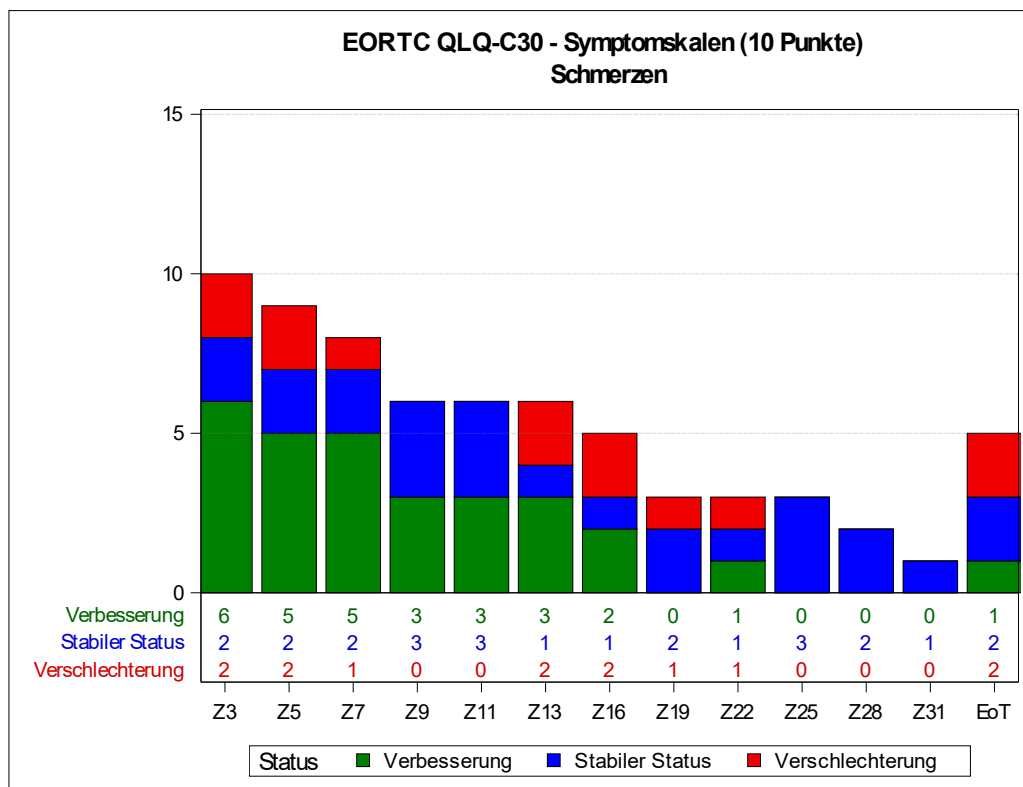
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspabc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 28: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	41,7 (31,86)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-11,06
[95%-KI] ^c	[-27,90, 5,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-13,58
[95%-KI] ^c	[-31,12, 3,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-14,79
[95%-KI] ^c	[-33,52, 3,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-22,74
[95%-KI] ^c	[-44,13, -1,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-19,96
[95%-KI] ^c	[-41,35, 1,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-14,40
[95%-KI] ^c	[-35,79, 6,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,43
[95%-KI] ^c	[-31,00, 16,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-4,05
[95%-KI] ^c	[-34,48, 26,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,89
[95%-KI] ^c	[-47,68, 13,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,89
[95%-KI] ^c	[-47,68, 13,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-20,52
[95%-KI] ^c	[-58,23, 17,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,52
[95%-KI] ^c	[-73,38, 32,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,18
[95%-KI] ^c	[-22,40, 24,77]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

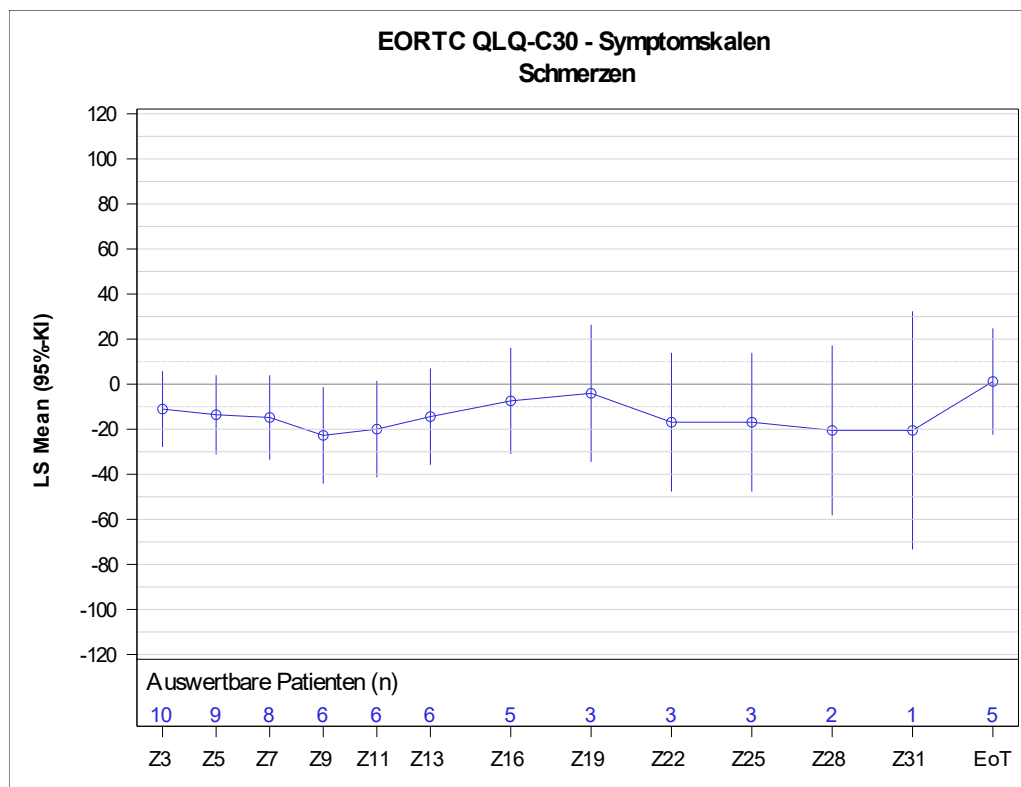
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 30: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

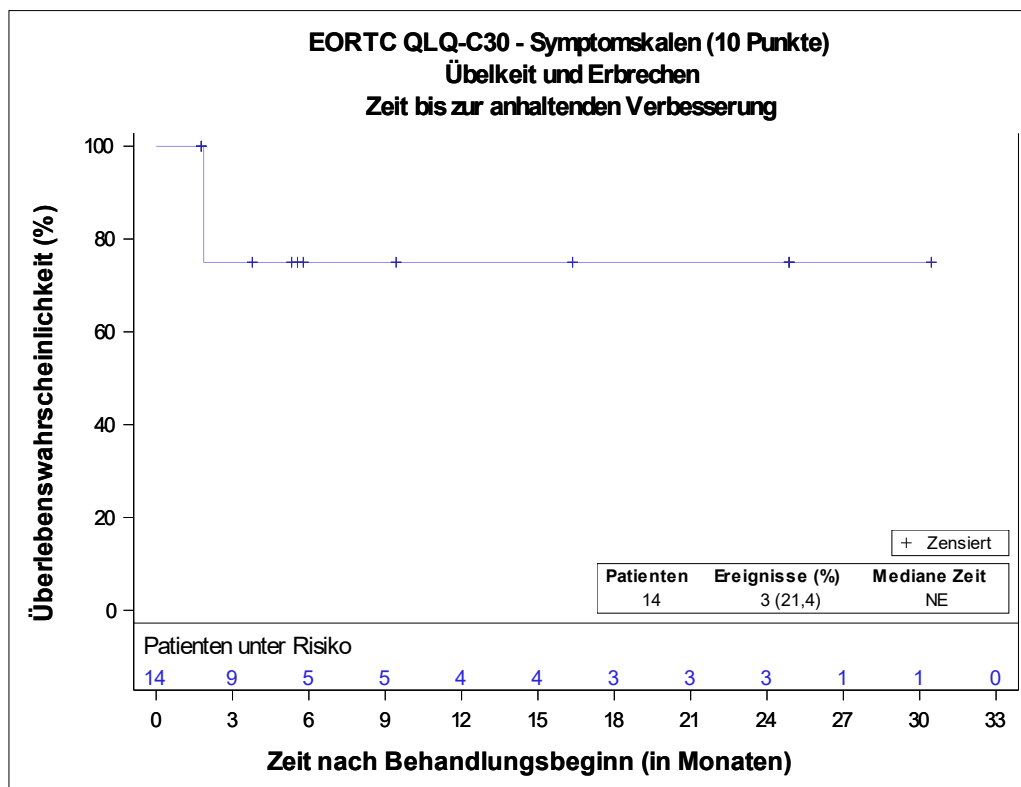
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 31: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

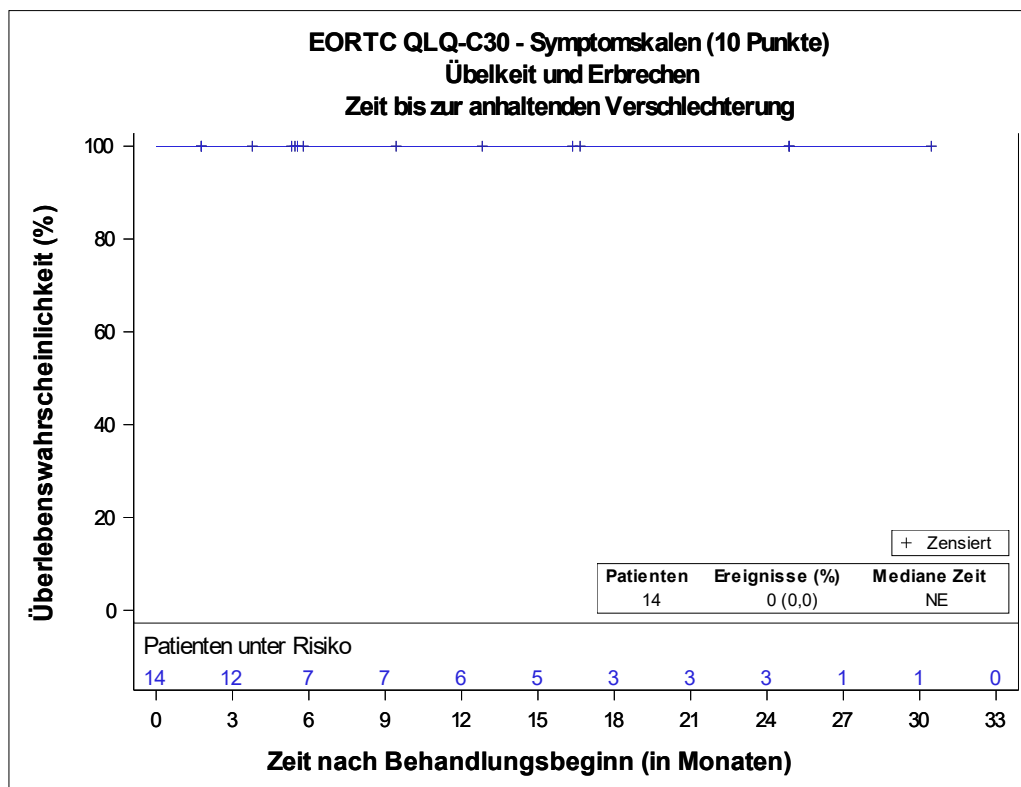
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 32: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 33: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Übelkeit und Erbrechen		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,83 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

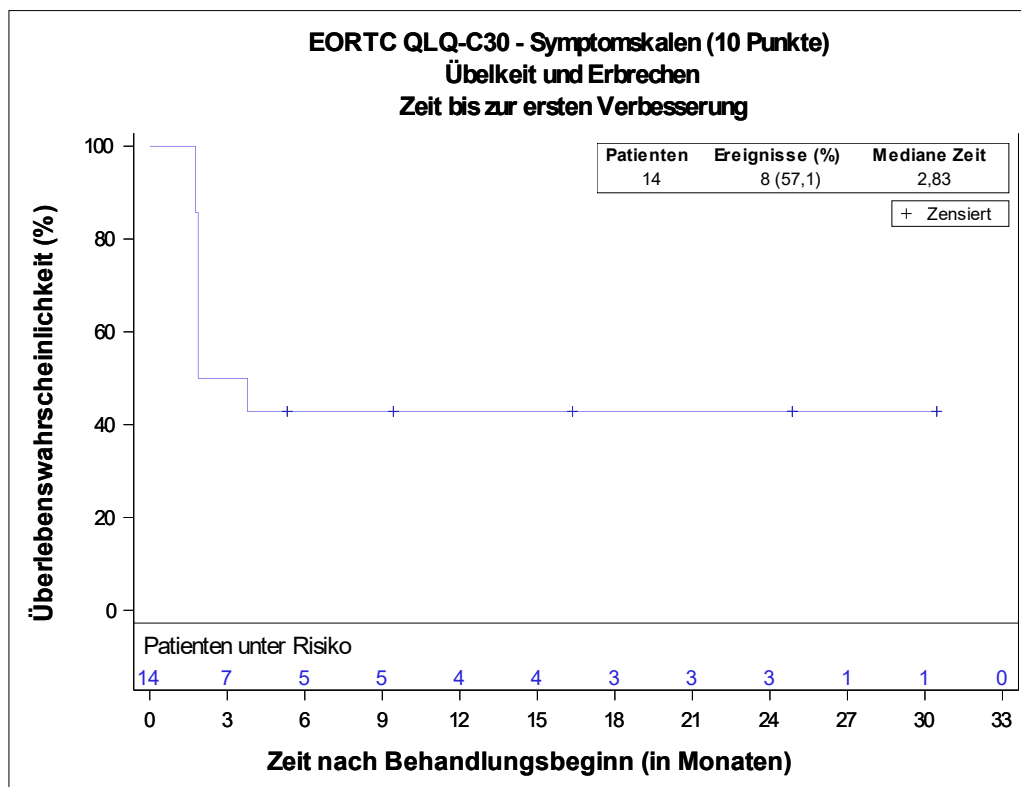
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfnv_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 34: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

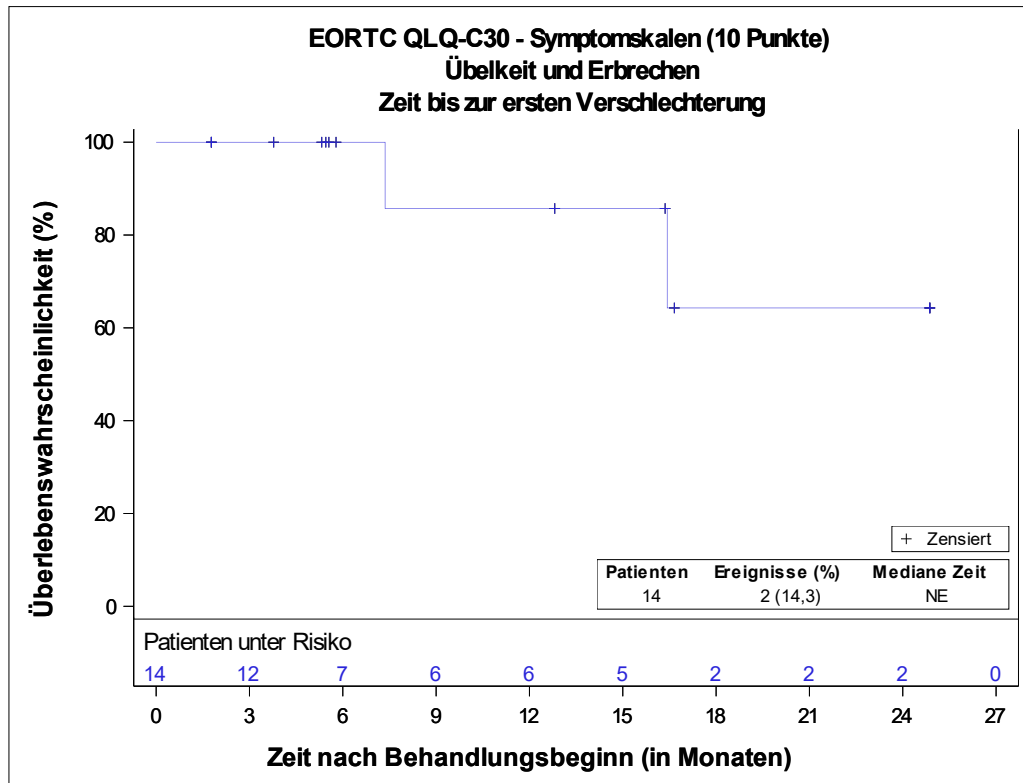
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfavnv_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 35: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbtnv_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 36: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	5 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

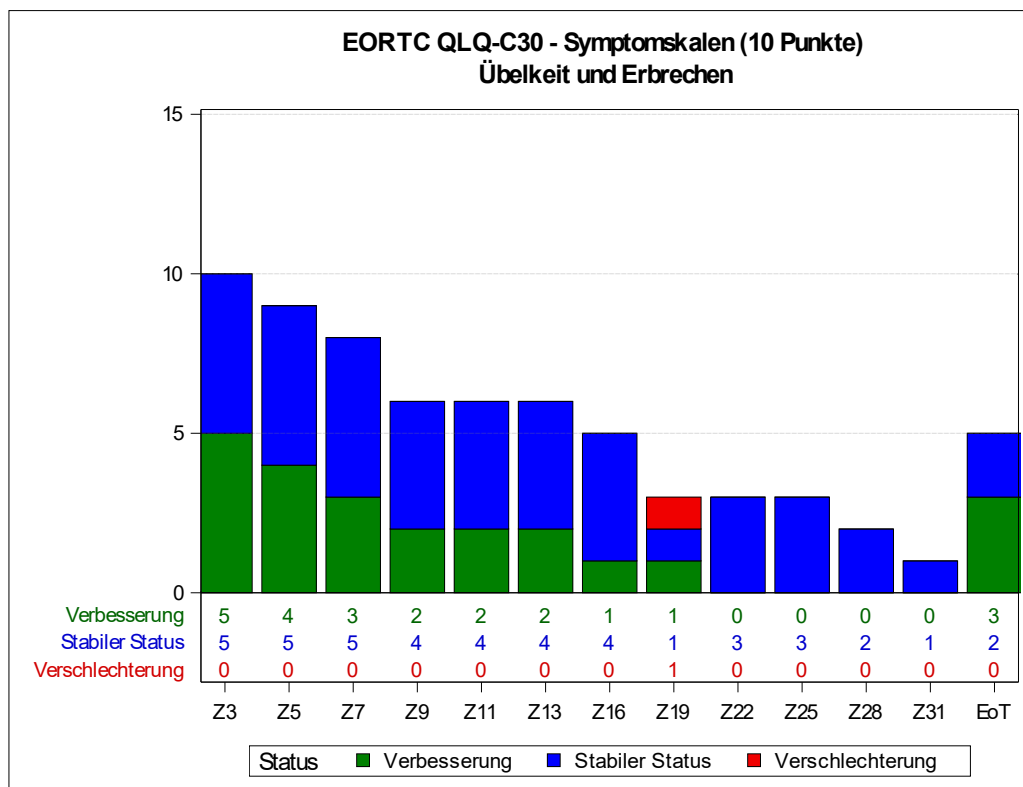
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 37: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 38: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	19,0 (23,44)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-16,18
[95%-KI] ^c	[-19,53, -12,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-14,33
[95%-KI] ^c	[-17,86, -10,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-14,10
[95%-KI] ^c	[-17,85, -10,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-16,18
[95%-KI] ^c	[-20,51, -11,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-16,18
[95%-KI] ^c	[-20,51, -11,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-13,40
[95%-KI] ^c	[-17,74, -9,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-12,80
[95%-KI] ^c	[-17,57, -8,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,60
[95%-KI] ^c	[-16,72, -4,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,11
[95%-KI] ^c	[-22,29, -9,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,11
[95%-KI] ^c	[-22,29, -9,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,11
[95%-KI] ^c	[-23,66, -8,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-16,11
[95%-KI] ^c	[-26,75, -5,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,56
[95%-KI] ^c	[-14,39, -4,74]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

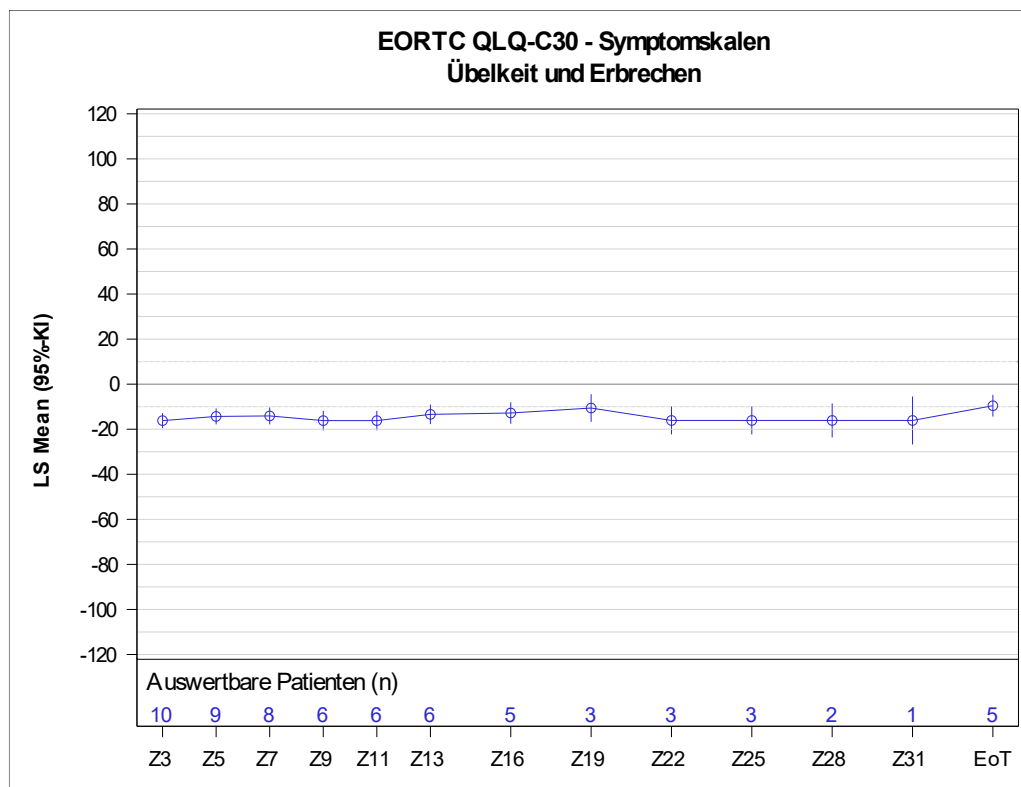
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 39: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 40: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

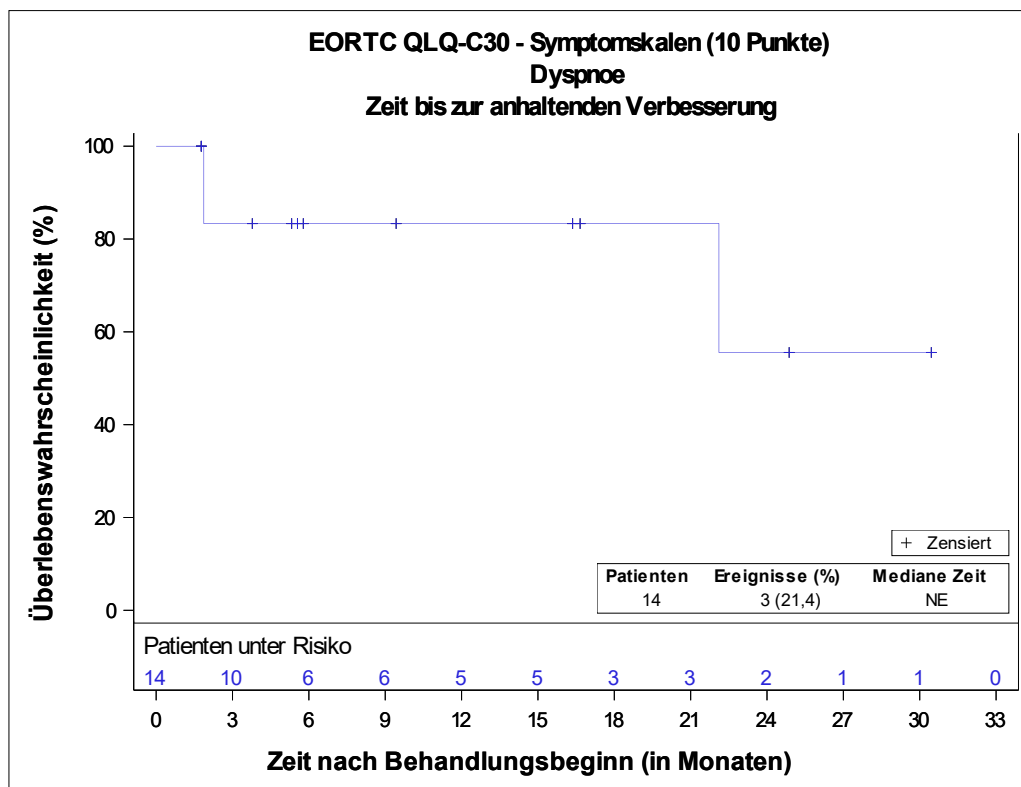
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 41: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

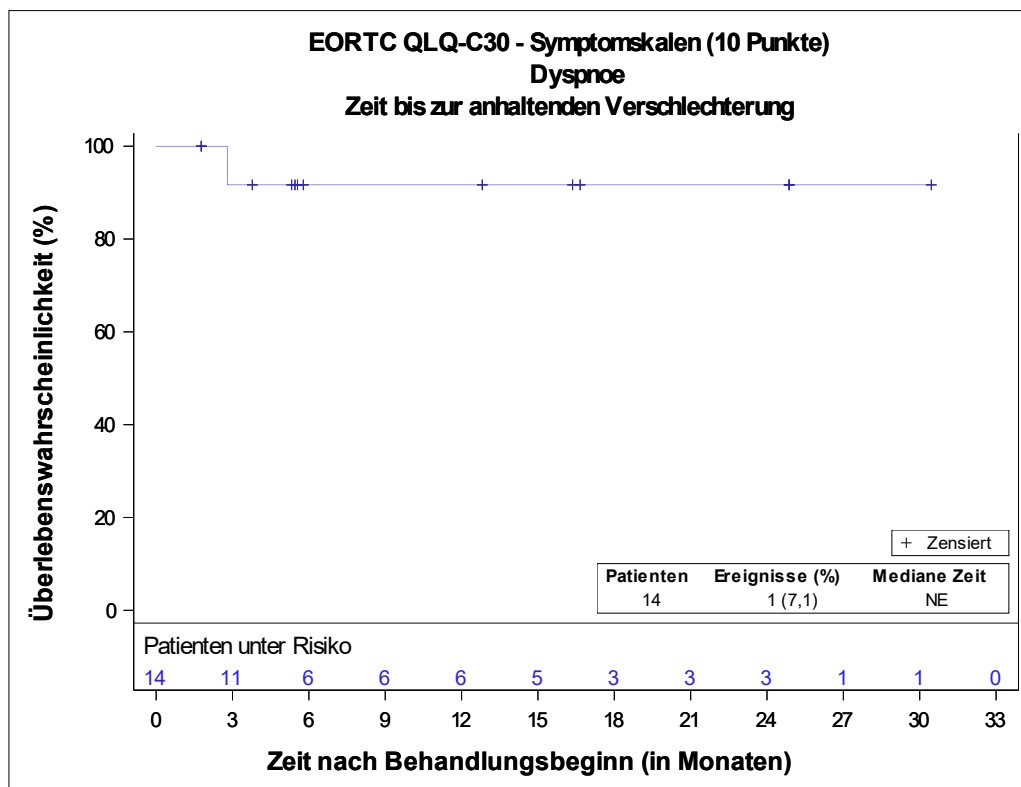
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 42: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

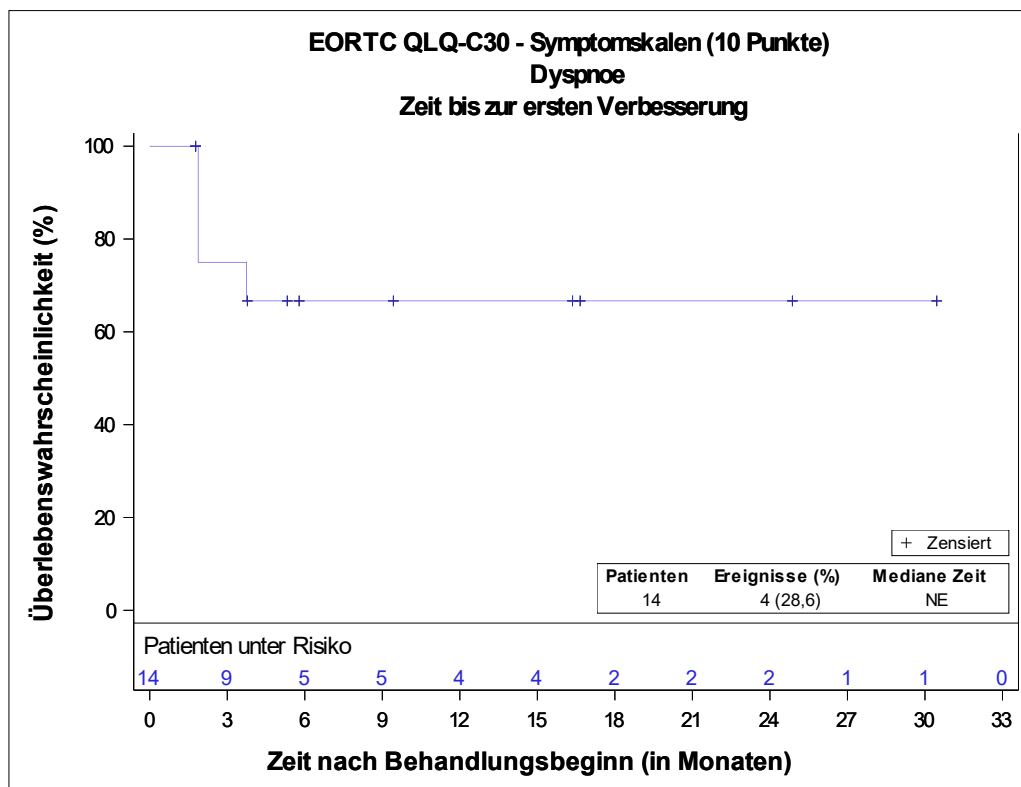
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 43: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Dyspnoe		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,83 [13,67; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 44: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

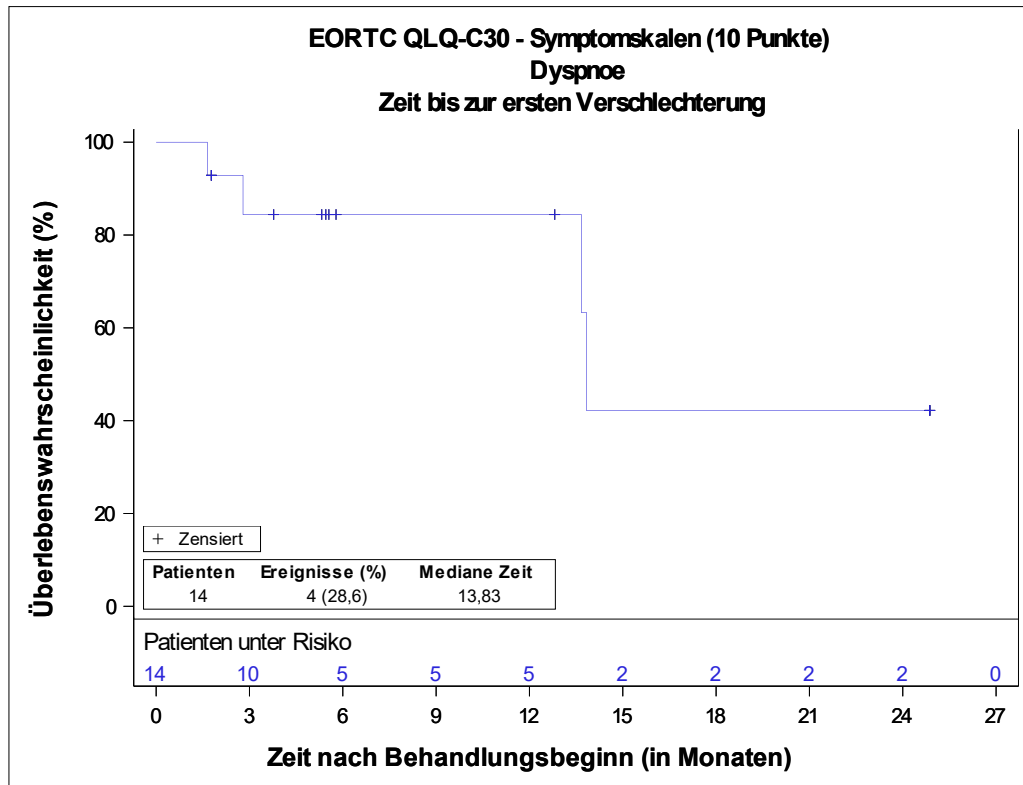
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 45: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 46: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

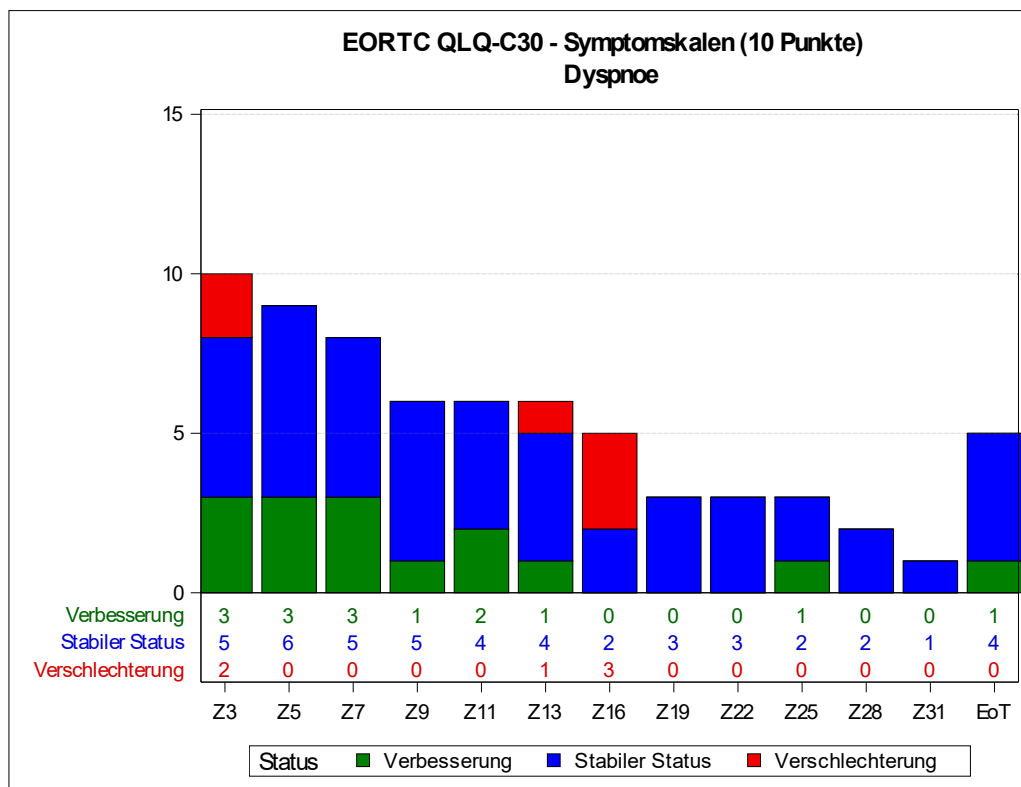
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_y_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 47: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdyc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 48: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	28,6 (25,68)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-3,34
[95%-KI] ^c	[-15,12, 8,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-13,45
[95%-KI] ^c	[-25,92, -0,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-11,24
[95%-KI] ^c	[-24,45, 1,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-5,81
[95%-KI] ^c	[-21,01, 9,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-11,36
[95%-KI] ^c	[-26,57, 3,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-0,25
[95%-KI] ^c	[-15,46, 14,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	19,26
[95%-KI] ^c	[2,60, 35,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-0,25
[95%-KI] ^c	[-21,76, 21,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-2,68
[95%-KI] ^c	[-24,31, 18,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-13,79
[95%-KI] ^c	[-35,42, 7,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,10
[95%-KI] ^c	[-31,81, 21,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,10
[95%-KI] ^c	[-42,61, 32,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,04
[95%-KI] ^c	[-20,00, 13,91]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

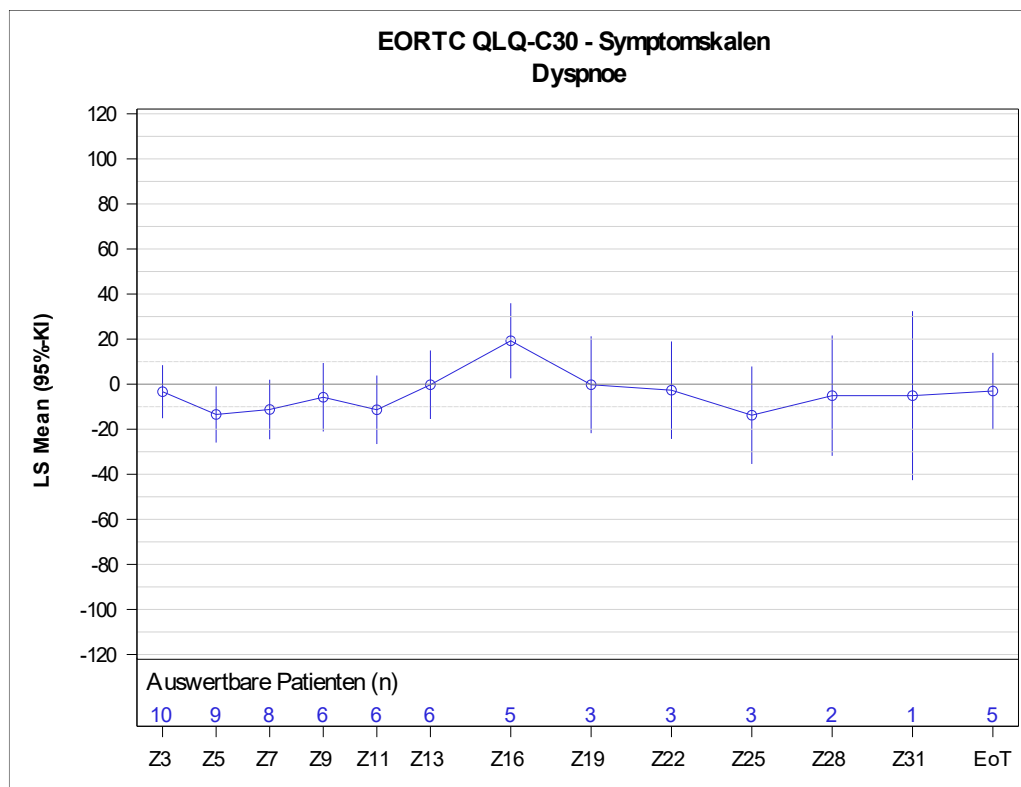
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdym_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 49: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdylp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 50: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

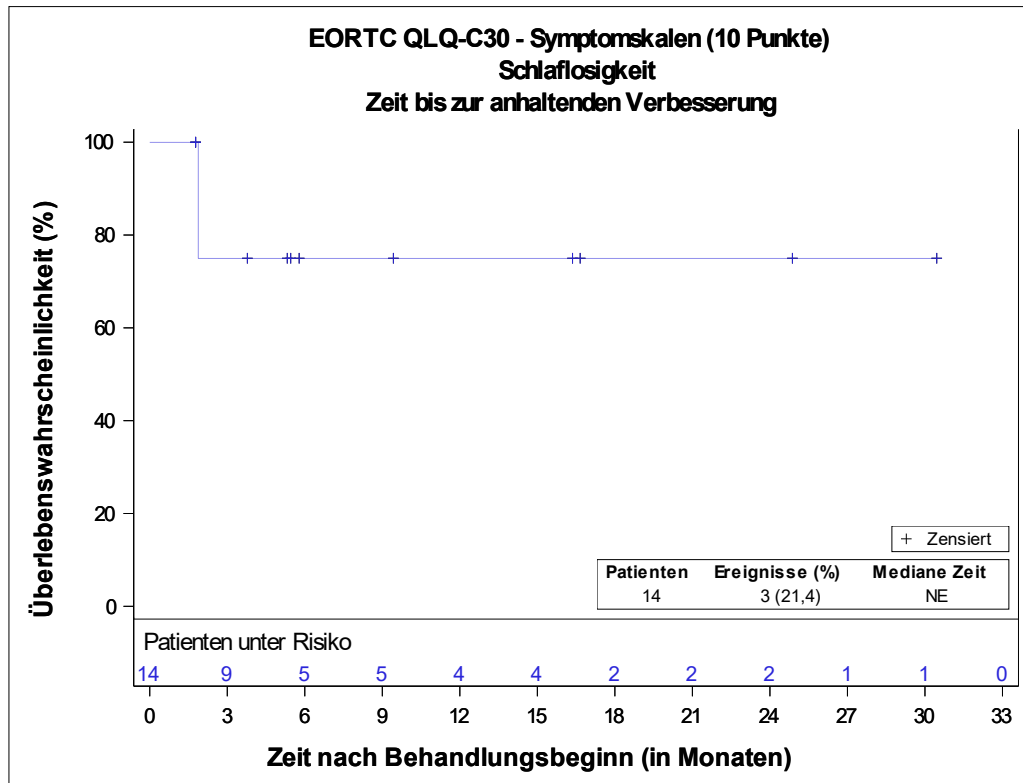
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 51: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

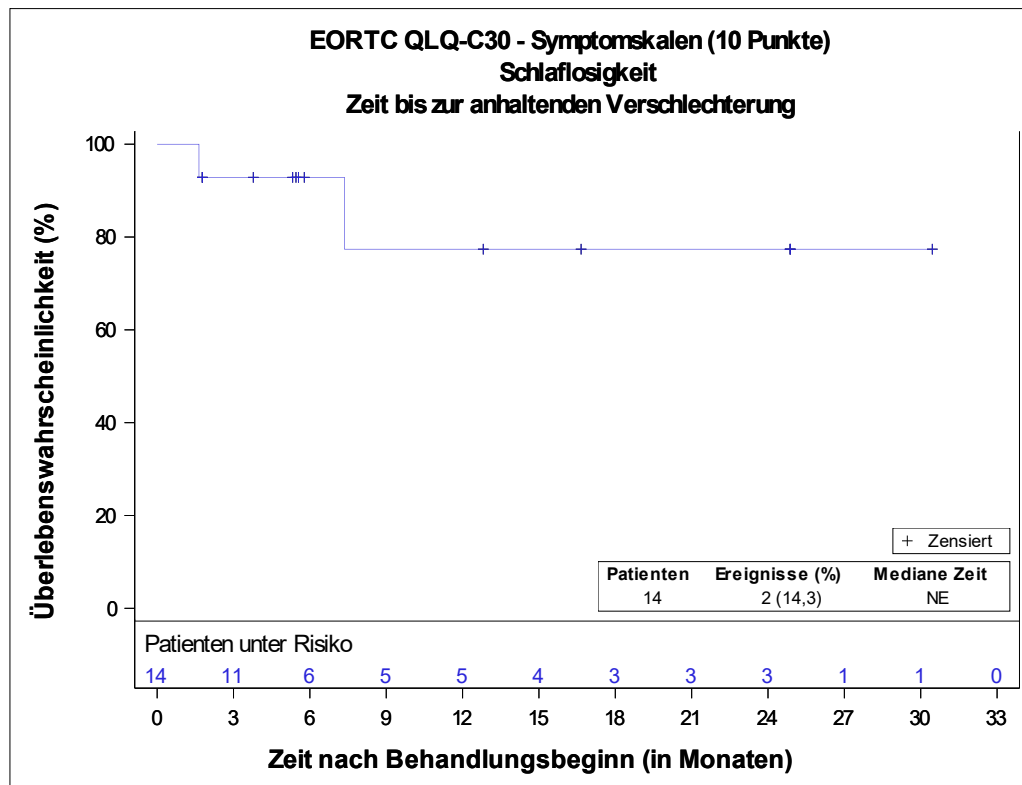
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdasl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 52: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbsl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 53: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Schlaflosigkeit		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,26 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

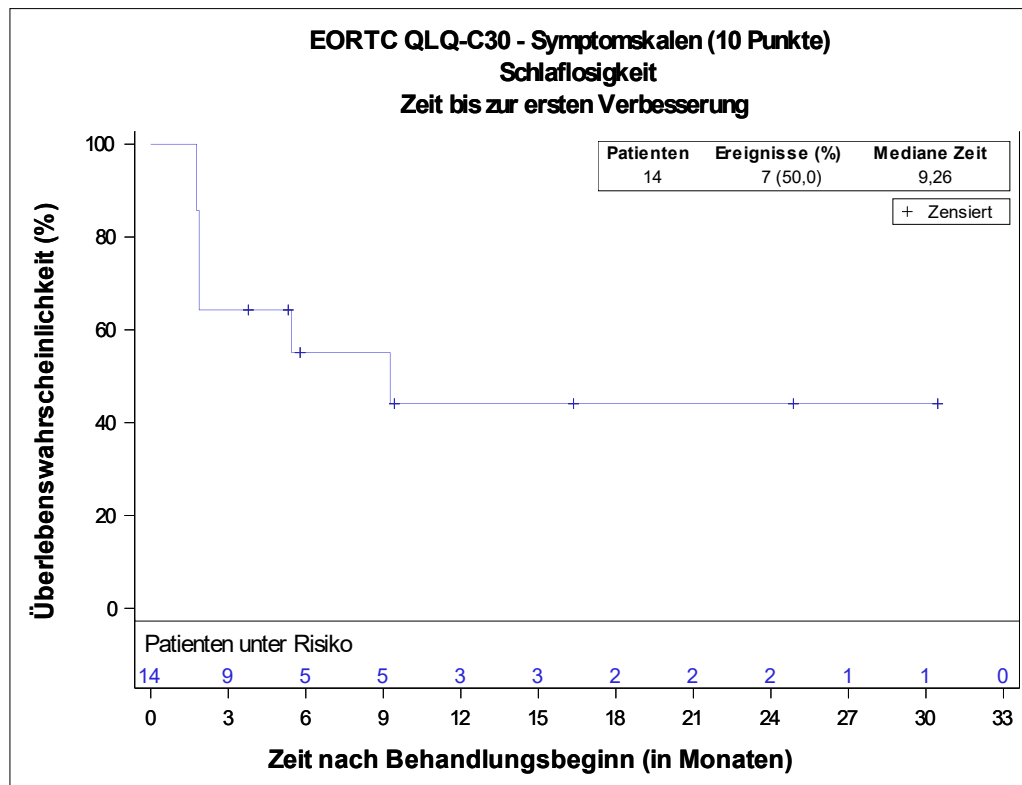
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfsl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 54: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

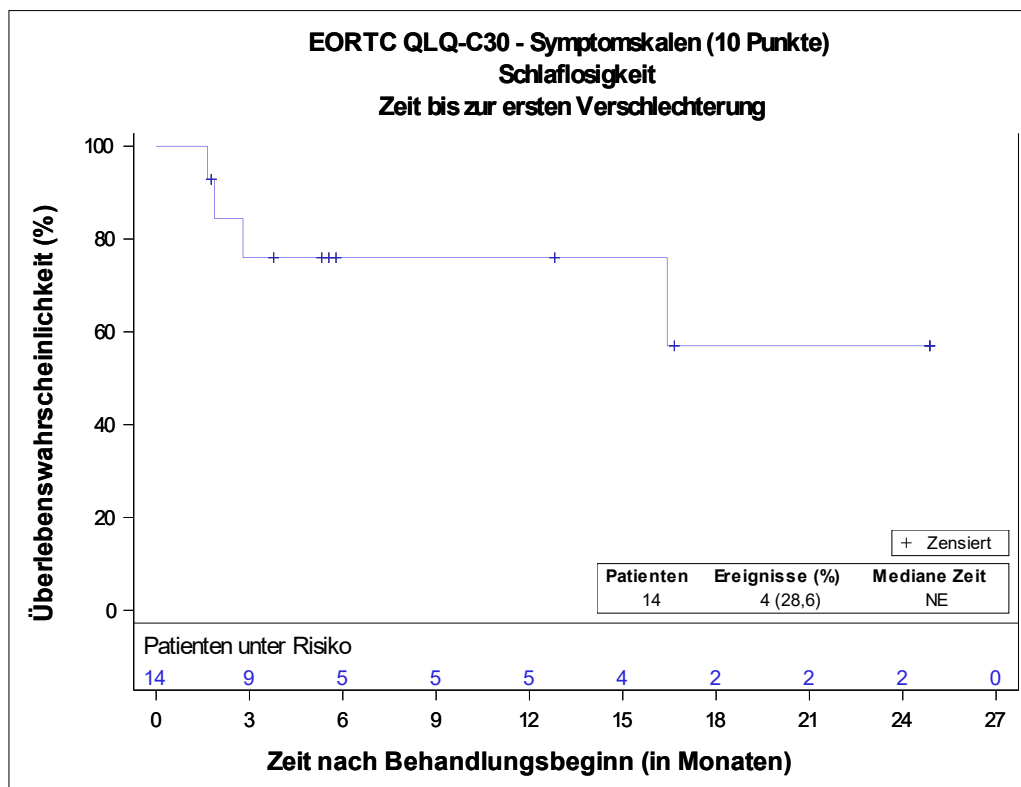
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 55: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 56: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 13 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

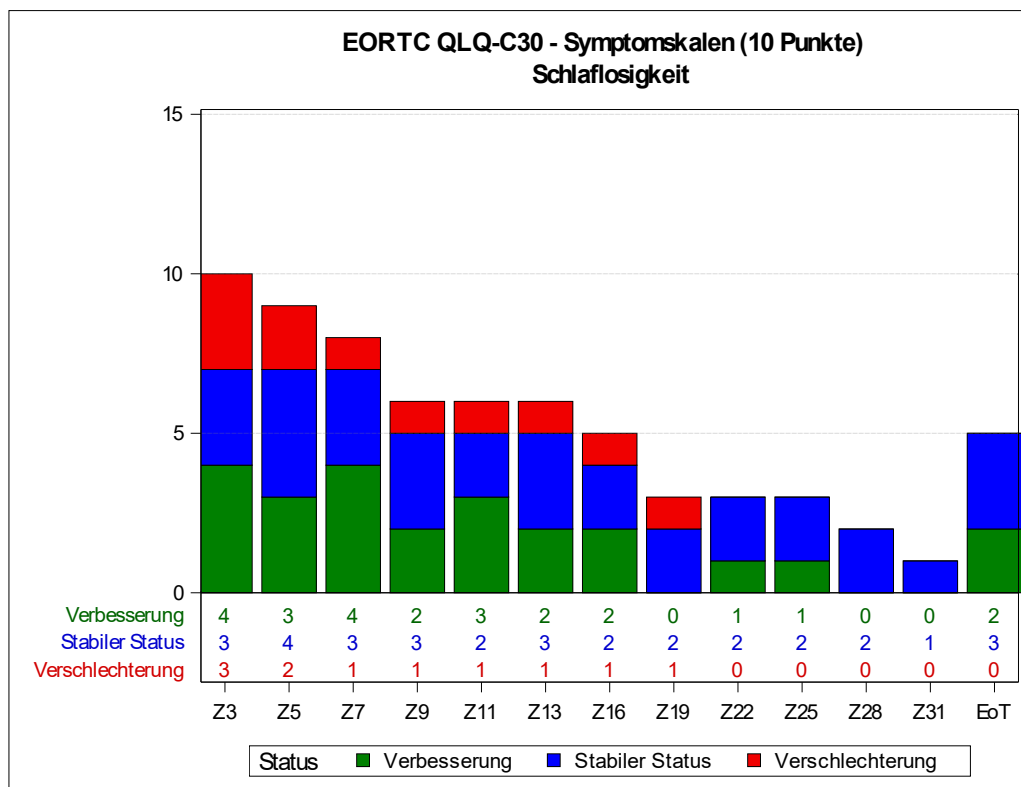
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 57: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslbc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 58: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	35,7 (30,56)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	0,84
[95%-KI] ^c	[-14,20, 15,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-5,82
[95%-KI] ^c	[-21,63, 9,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-12,50
[95%-KI] ^c	[-29,30, 4,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,82
[95%-KI] ^c	[-30,17, 8,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-16,38
[95%-KI] ^c	[-35,73, 2,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,82
[95%-KI] ^c	[-30,17, 8,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-11,81
[95%-KI] ^c	[-33,06, 9,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	7,52
[95%-KI] ^c	[-19,87, 34,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-22,47
[95%-KI] ^c	[-50,04, 5,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-22,47
[95%-KI] ^c	[-50,04, 5,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-19,12
[95%-KI] ^c	[-53,12, 14,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-19,12
[95%-KI] ^c	[-66,86, 28,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,15
[95%-KI] ^c	[-21,43, 21,73]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

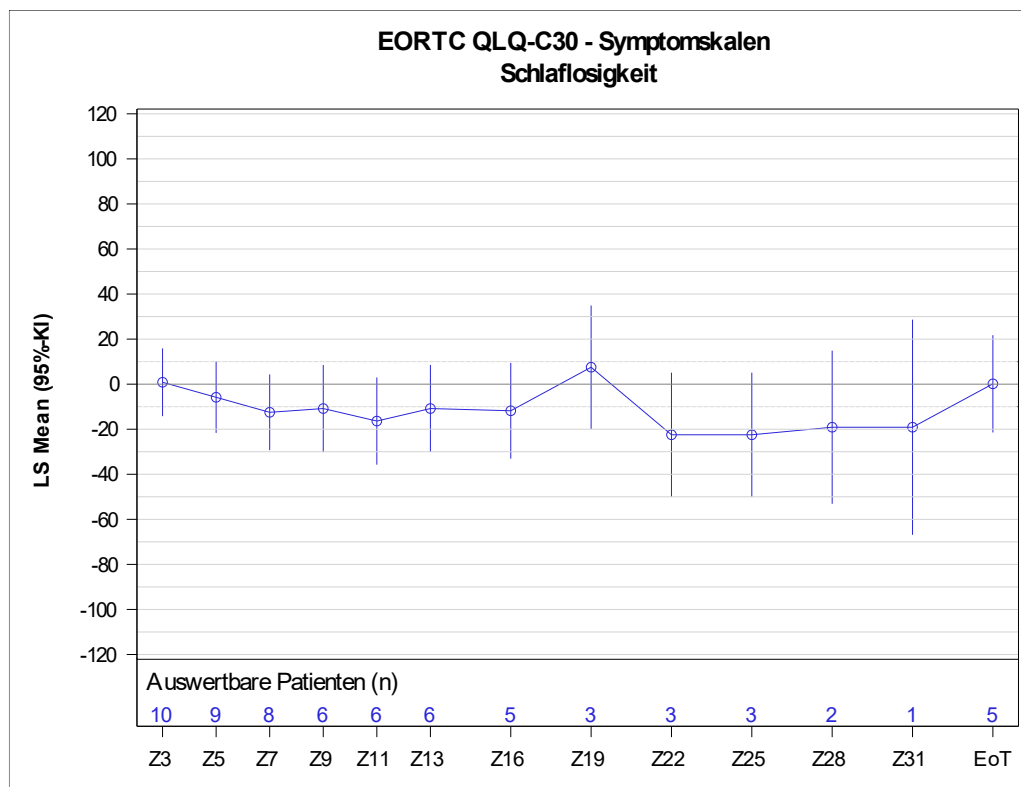
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsslrn_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 59: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqslp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 60: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

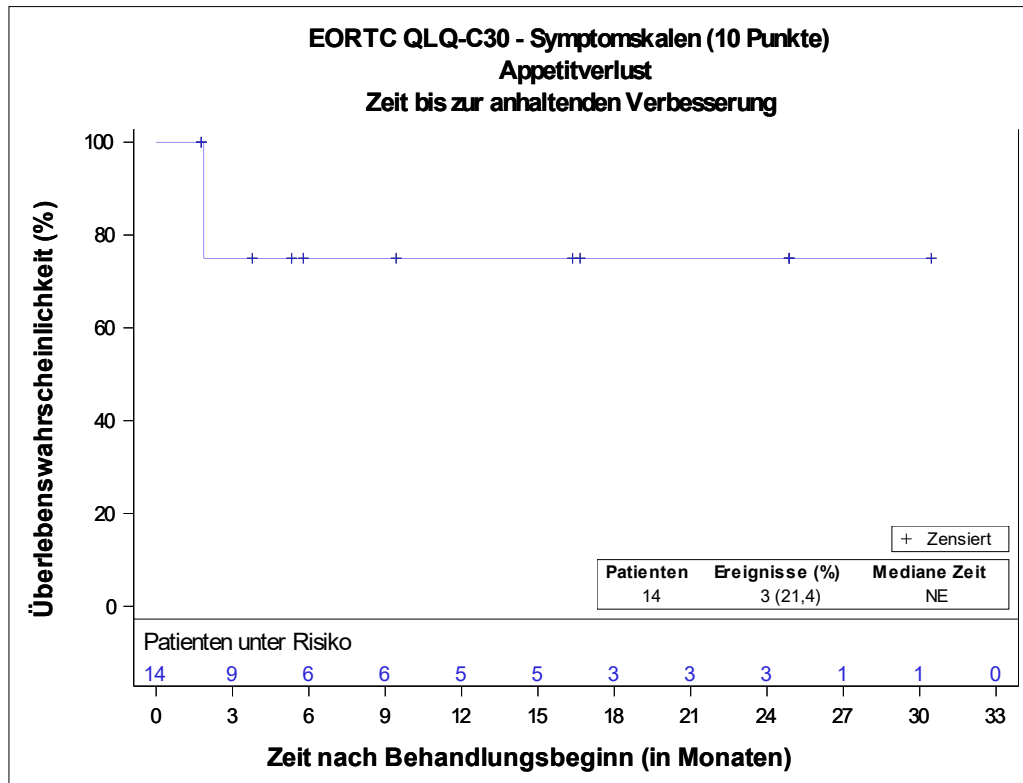
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 61: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

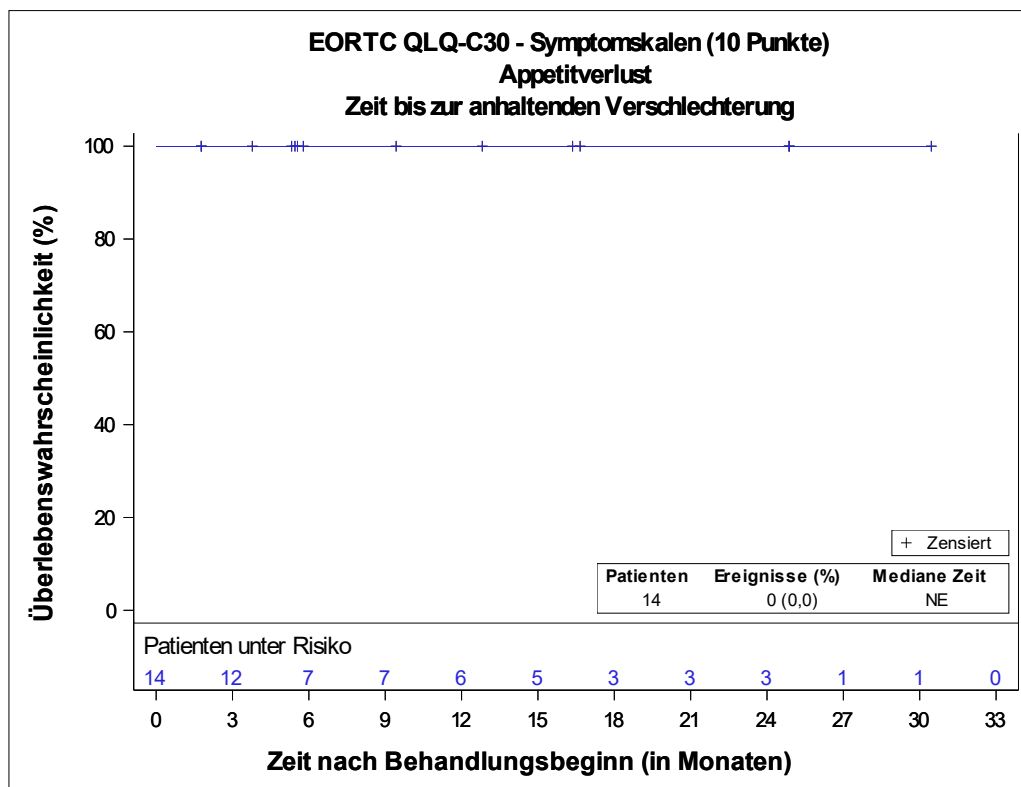
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 62: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstadbap_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 63: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Appetitverlust		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,17 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,32; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

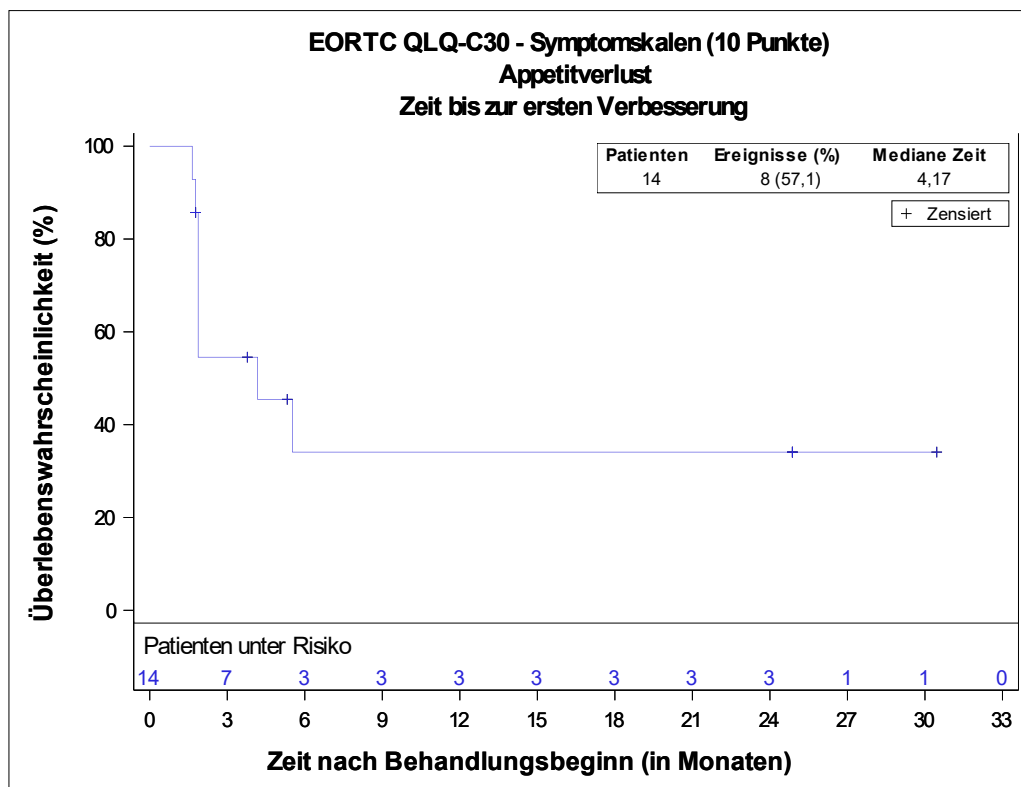
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 64: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

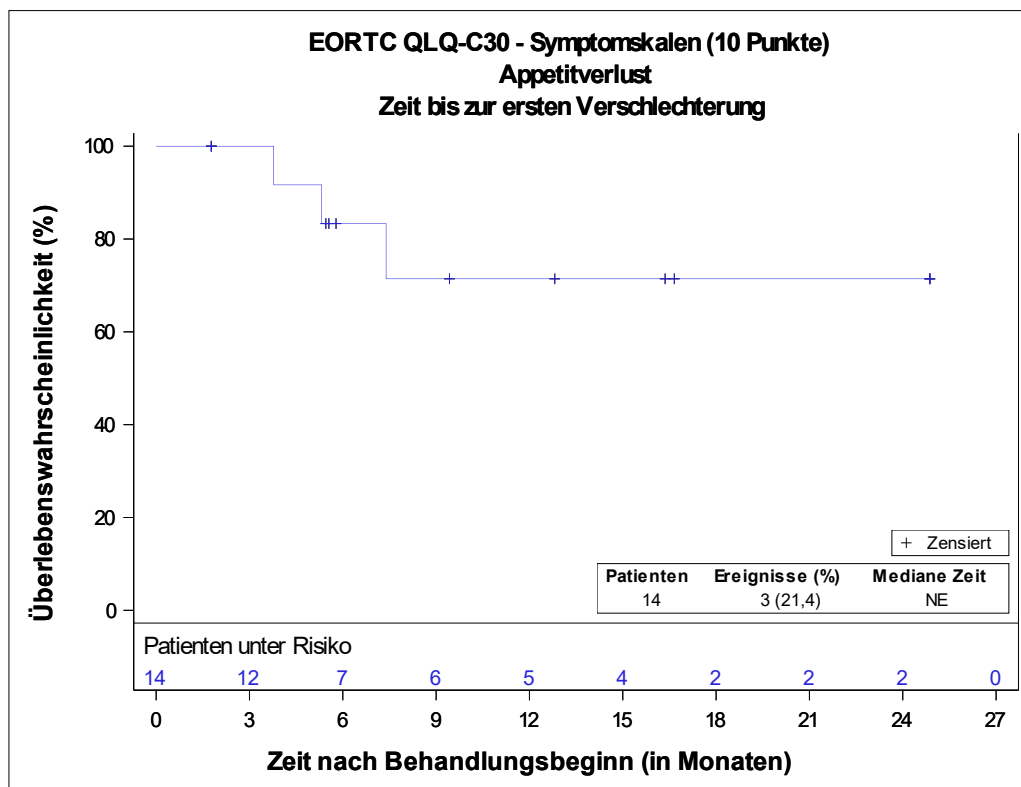
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaap_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust (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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 66: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	6 (60,0)	4 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 13 Tag 1	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (20,0)	2 (40,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

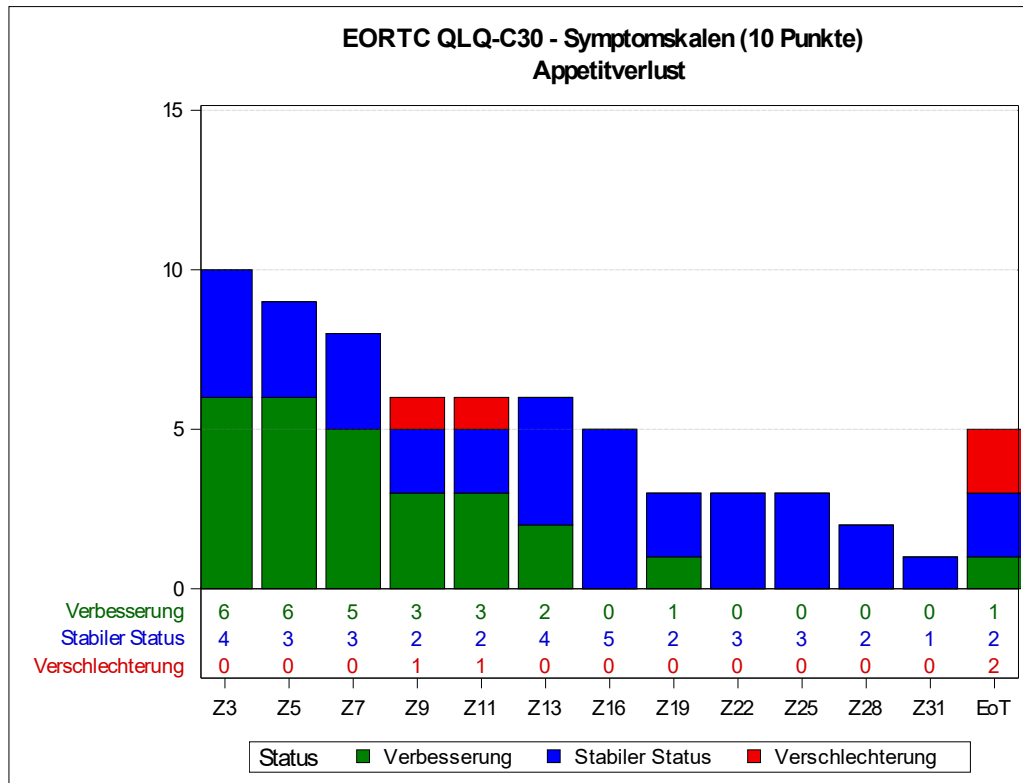
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 67: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 68: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	42,9 (33,15)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-30,22
[95%-KI] ^c	[-43,72, -16,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-24,78
[95%-KI] ^c	[-38,96, -10,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-27,91
[95%-KI] ^c	[-42,96, -12,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-21,92
[95%-KI] ^c	[-39,23, -4,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-21,92
[95%-KI] ^c	[-39,23, -4,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-16,36
[95%-KI] ^c	[-33,68, 0,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,79
[95%-KI] ^c	[-22,78, 15,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,81
[95%-KI] ^c	[-35,29, 13,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-20,16
[95%-KI] ^c	[-45,13, 4,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-20,16
[95%-KI] ^c	[-45,13, 4,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-20,16
[95%-KI] ^c	[-50,55, 10,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-20,16
[95%-KI] ^c	[-62,86, 22,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	8,49
[95%-KI] ^c	[-10,59, 27,57]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

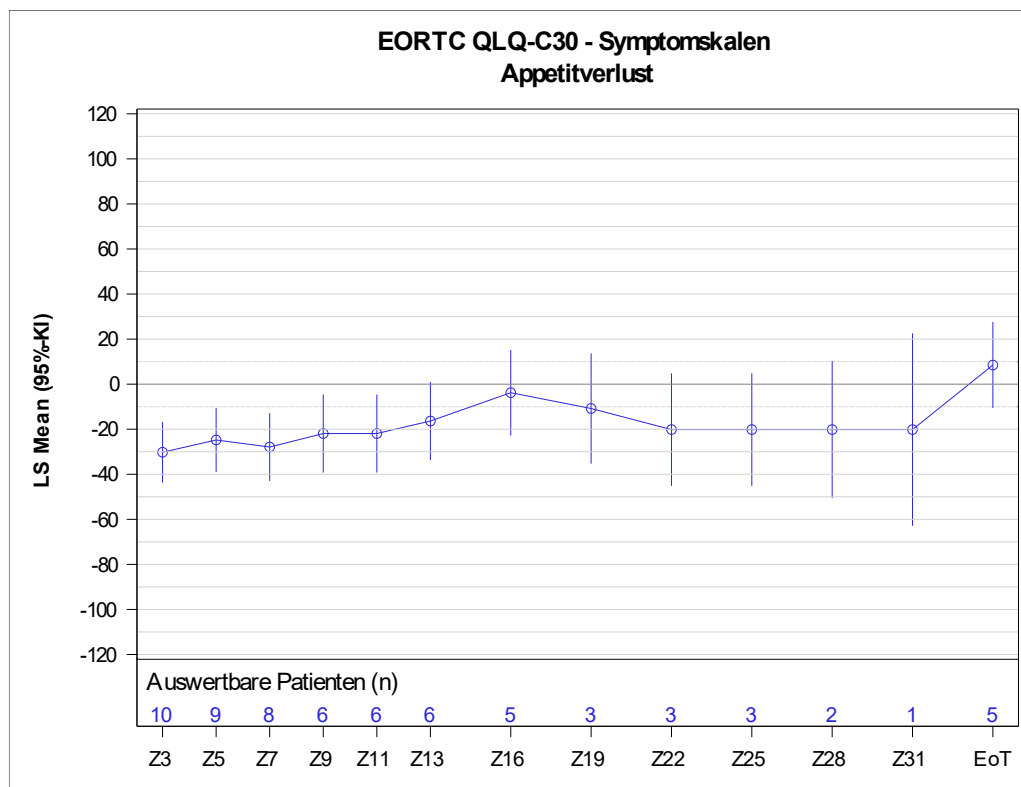
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 69: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapl_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 70: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,97; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

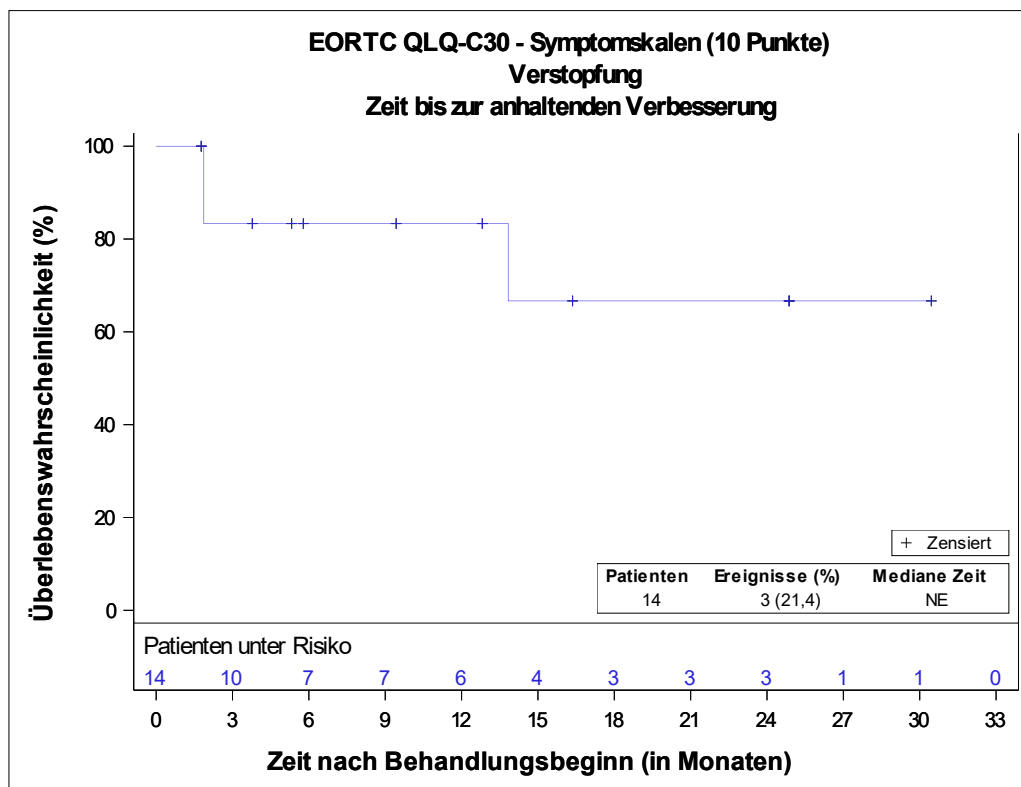
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 71: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

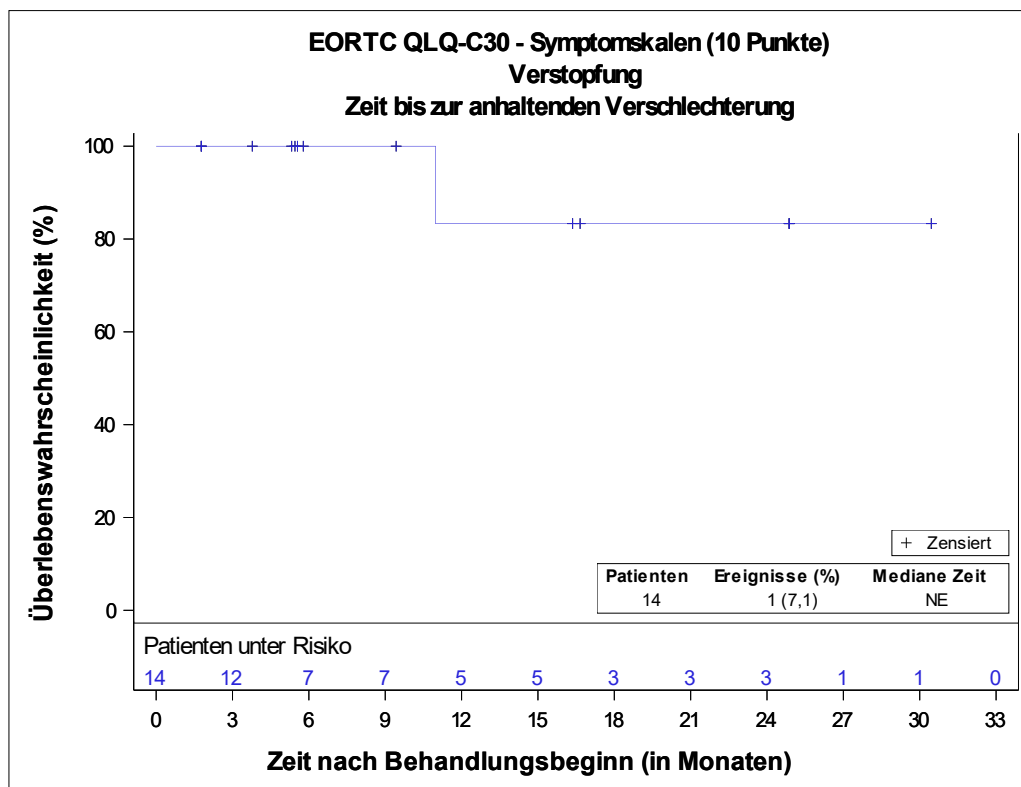
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbco_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

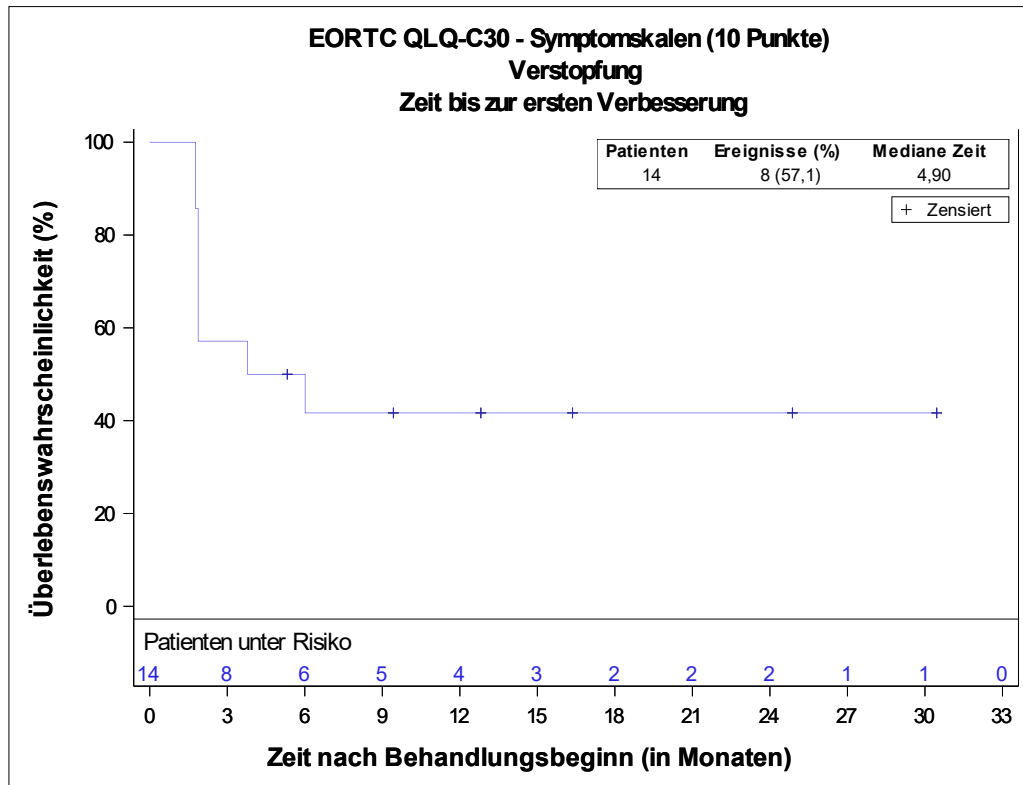
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 73: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Verstopfung		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,90 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

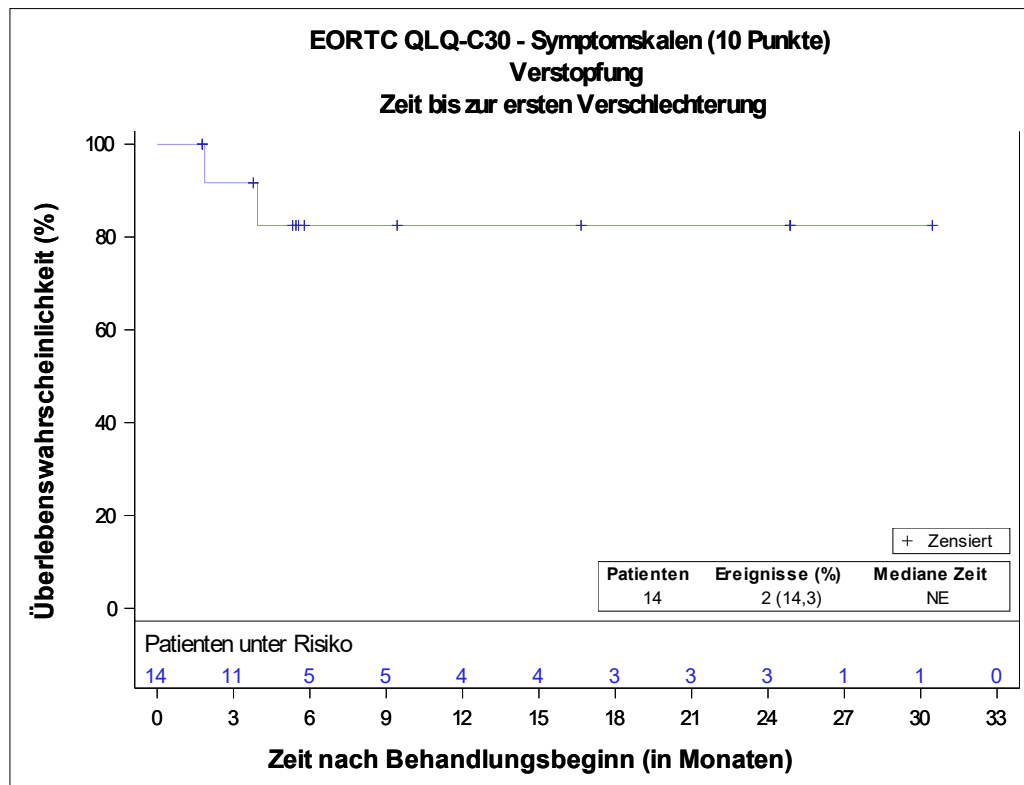
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 75: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbco_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 76: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 13 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

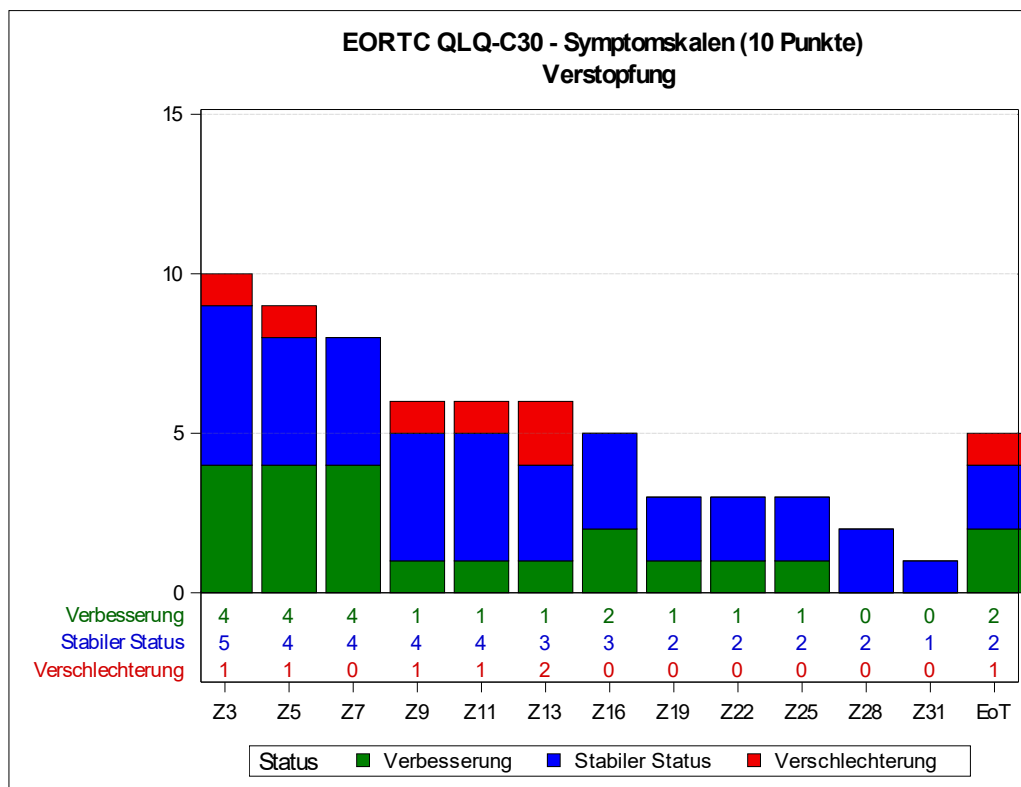
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsco_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 77: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscobc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 78: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	23,8 (24,21)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-9,17
[95%-KI] ^c	[-17,73, -0,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-8,38
[95%-KI] ^c	[-17,44, 0,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-15,82
[95%-KI] ^c	[-25,39, -6,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,91
[95%-KI] ^c	[-15,95, 6,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,91
[95%-KI] ^c	[-15,95, 6,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,65
[95%-KI] ^c	[-10,40, 11,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,97
[95%-KI] ^c	[-28,05, -3,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,02
[95%-KI] ^c	[-31,62, -0,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,02
[95%-KI] ^c	[-31,62, -0,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,02
[95%-KI] ^c	[-31,62, -0,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,25
[95%-KI] ^c	[-35,53, 3,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-16,25
[95%-KI] ^c	[-43,37, 10,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,36
[95%-KI] ^c	[-14,57, 9,84]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

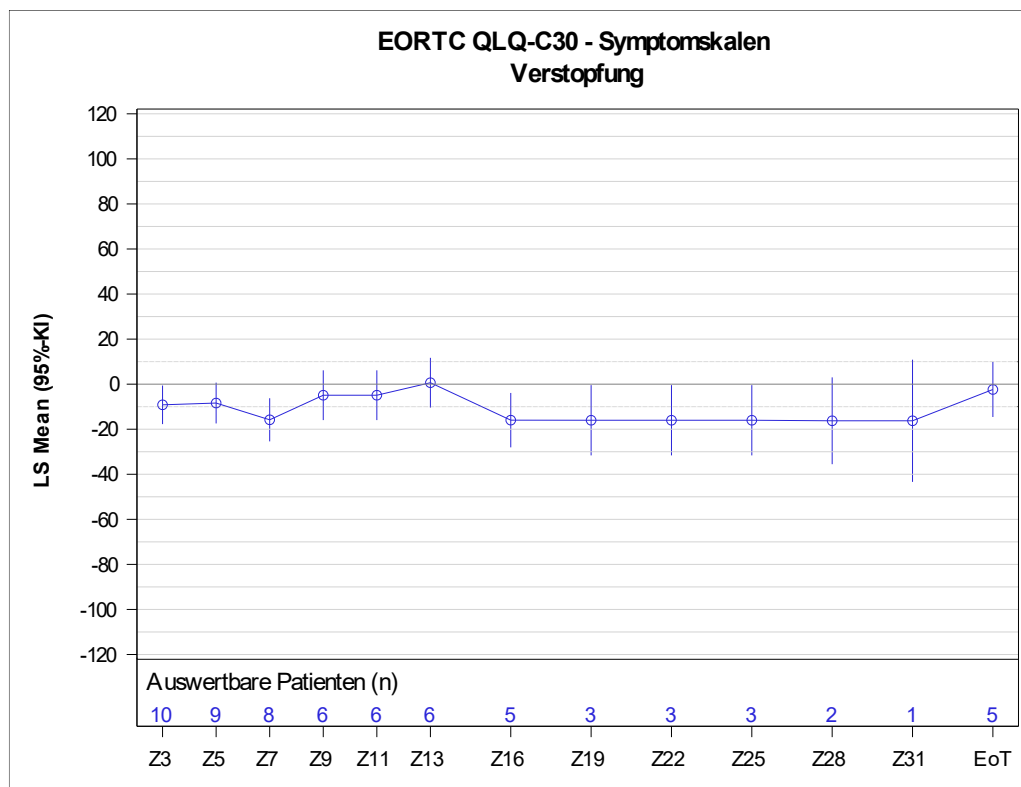
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 79: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 80: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,94 [11,07; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

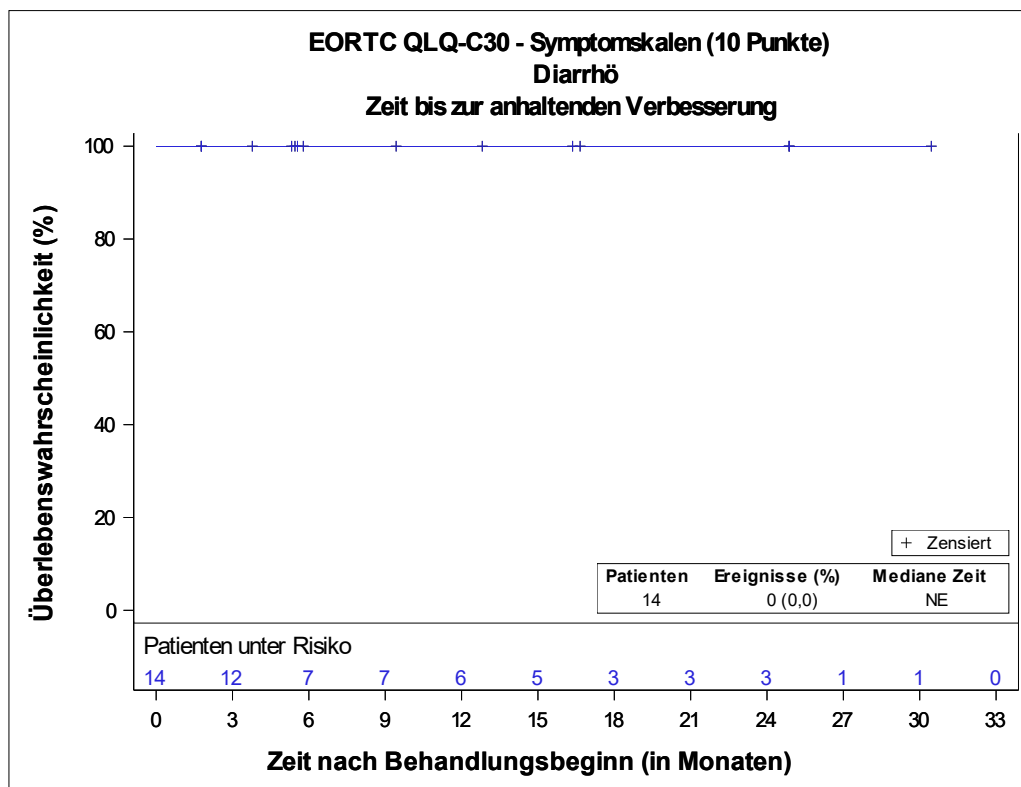
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 81: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

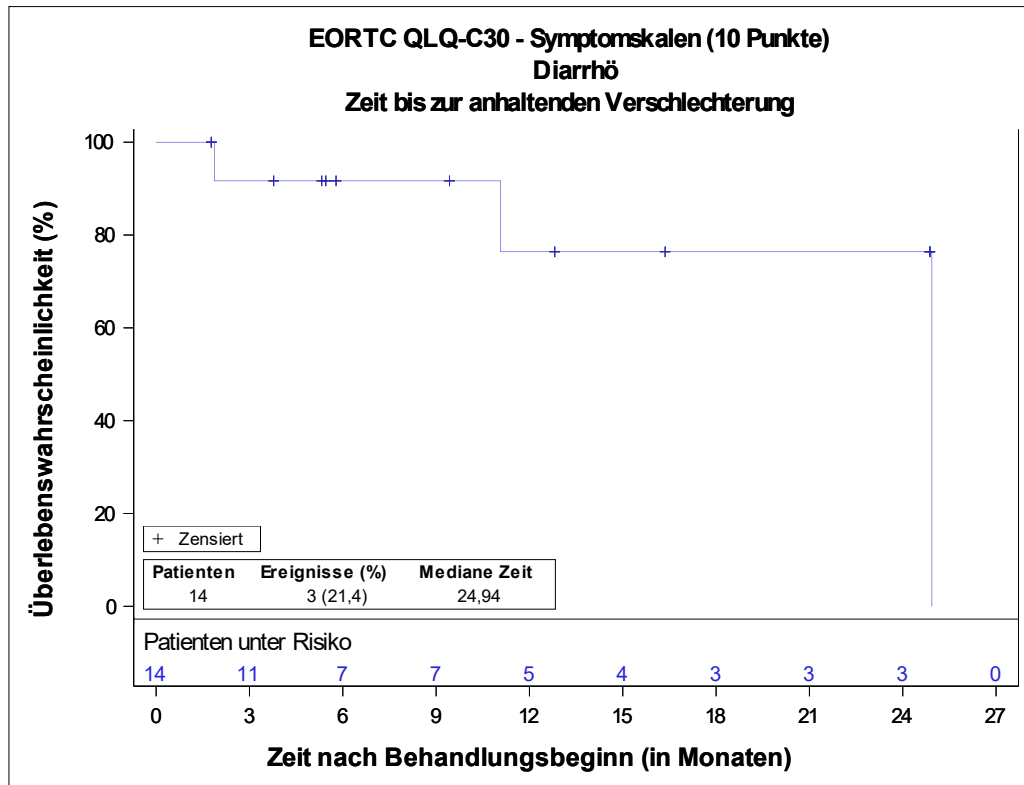
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdadi_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 82: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbdi_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 83: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Diarrhö		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,39 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

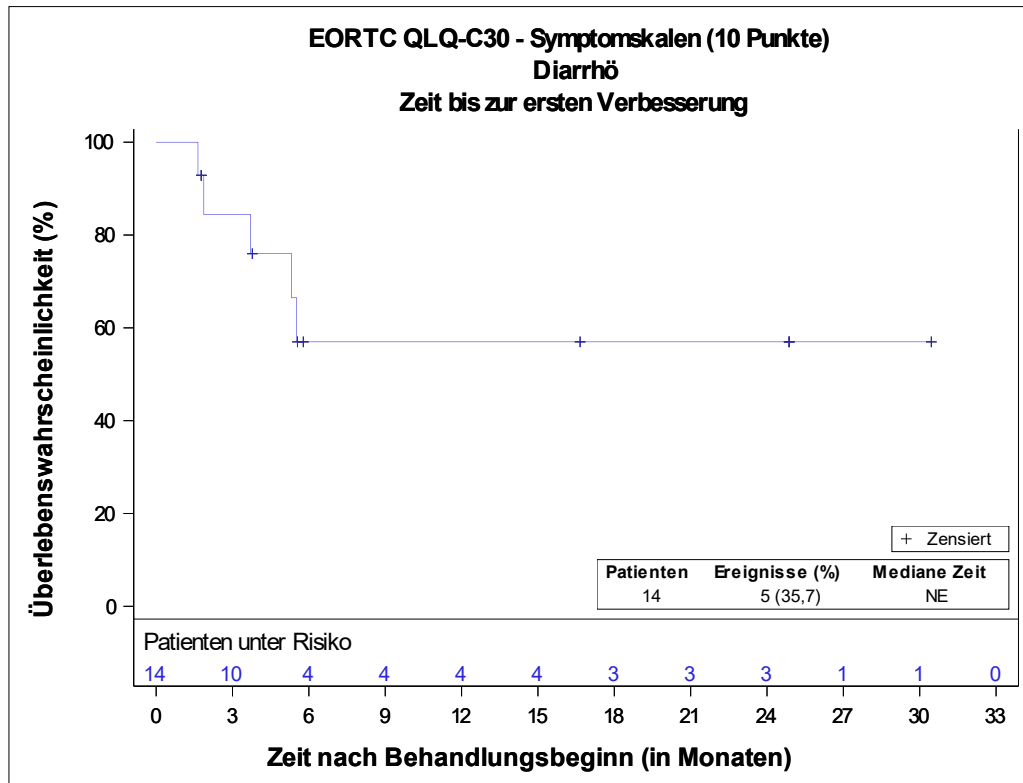
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 84: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

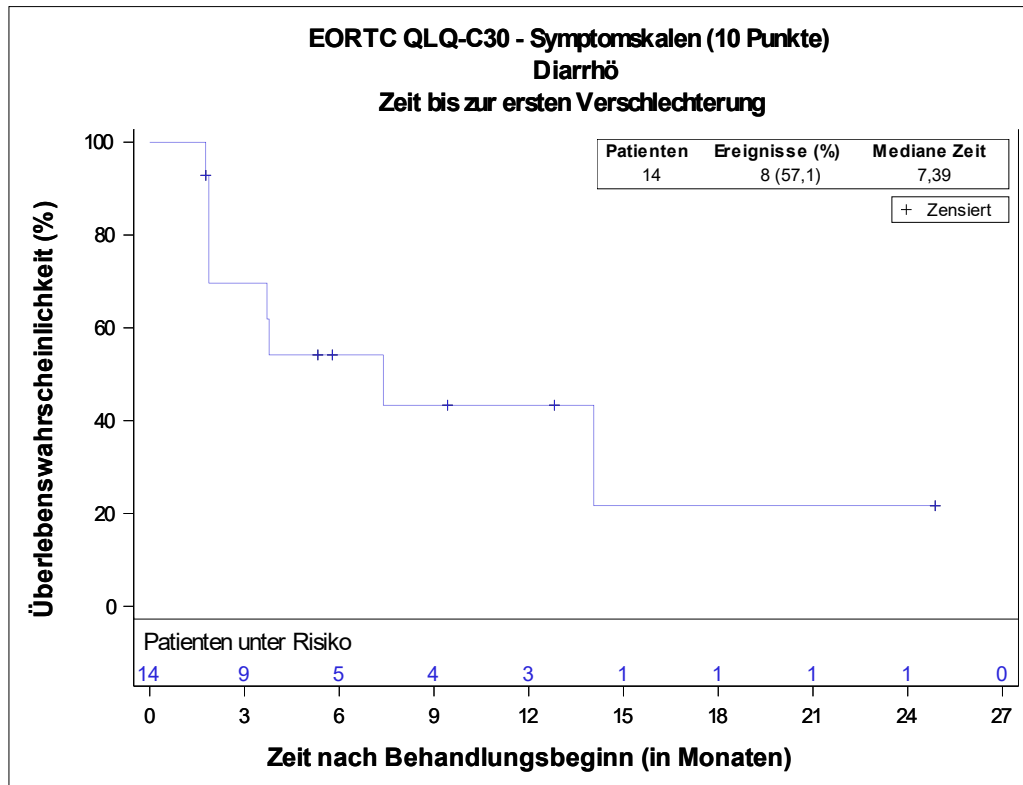
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 85: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbd_i10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 86: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)
Zyklus 7 Tag 1	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 11 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

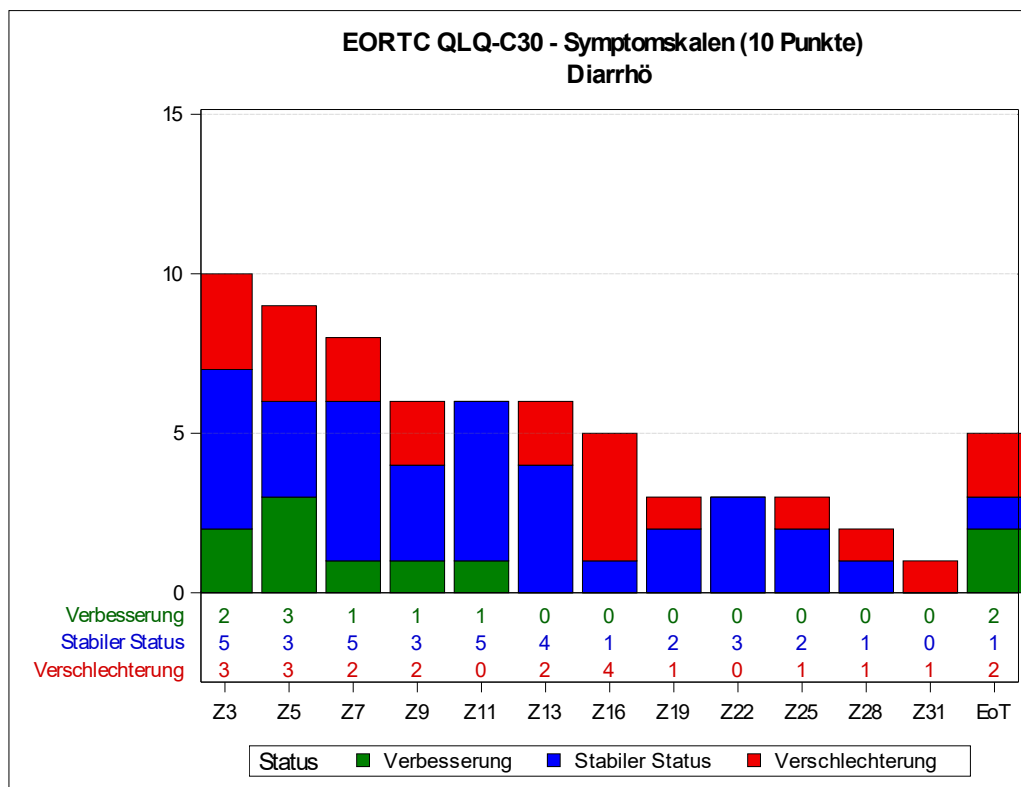
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdi_ch10p2_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 87: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 88: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	21,4 (24,83)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	13,55
[95%-KI] ^c	[-3,81, 30,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	5,86
[95%-KI] ^c	[-12,35, 24,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	8,75
[95%-KI] ^c	[-10,53, 28,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	4,93
[95%-KI] ^c	[-17,33, 27,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-6,18
[95%-KI] ^c	[-28,44, 16,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	10,49
[95%-KI] ^c	[-11,78, 32,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	36,04
[95%-KI] ^c	[11,56, 60,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	24,37
[95%-KI] ^c	[-7,51, 56,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-8,97
[95%-KI] ^c	[-40,84, 22,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	2,15
[95%-KI] ^c	[-29,73, 34,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,70
[95%-KI] ^c	[-31,18, 46,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	24,37
[95%-KI] ^c	[-30,39, 79,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	16,06
[95%-KI] ^c	[-9,90, 42,03]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

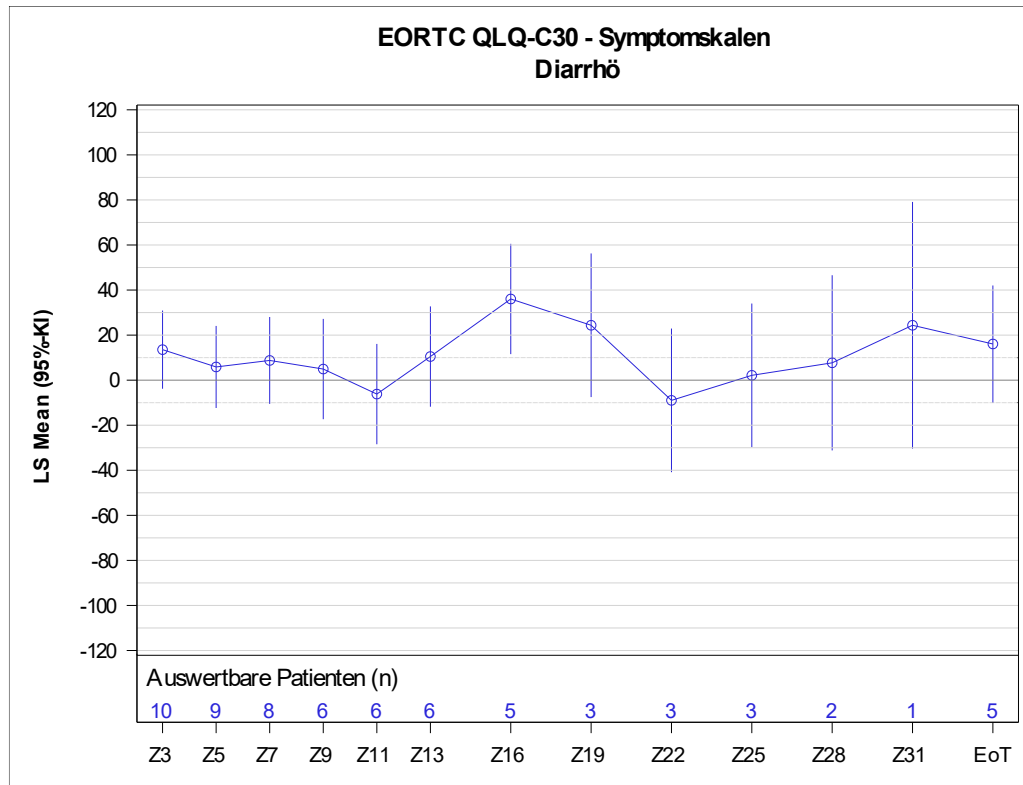
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 89: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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 Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M2.2.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 90: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

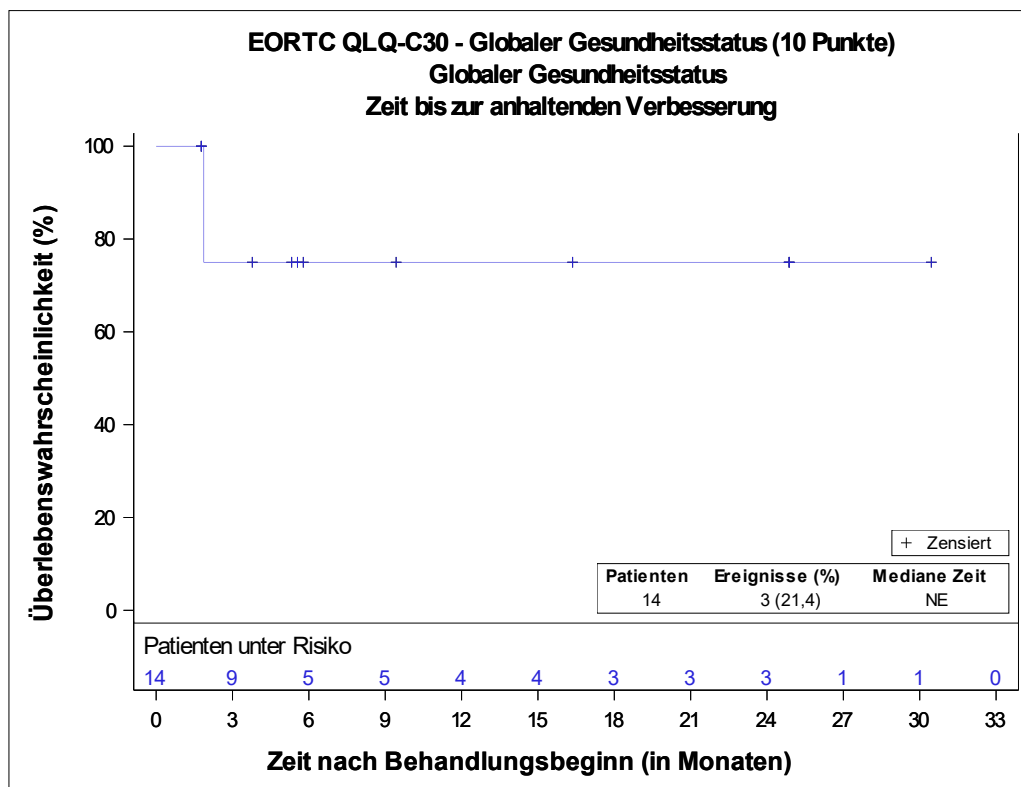
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdql2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 91: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

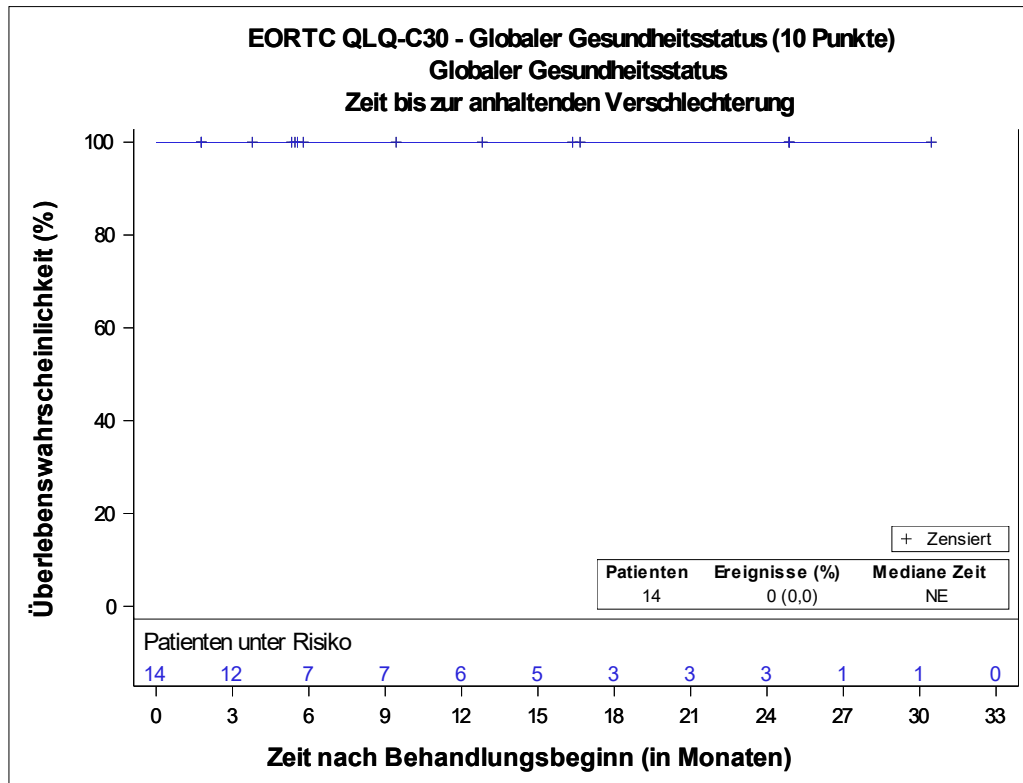
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaq12_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 92: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 93: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,32 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (21,4)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (78,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

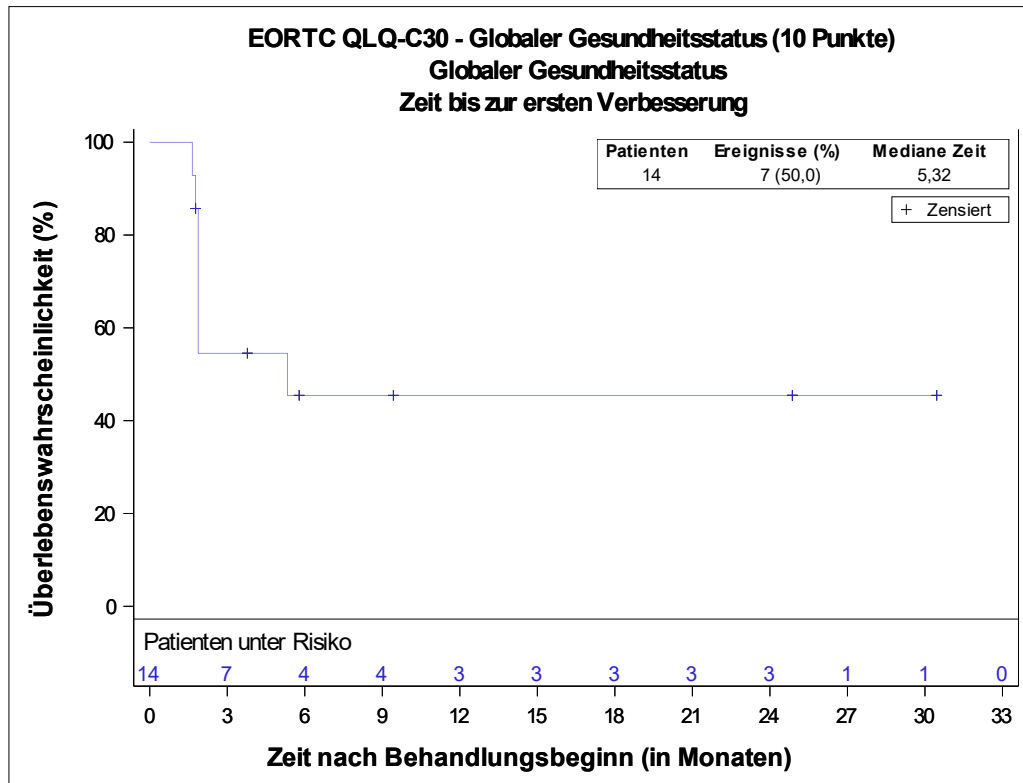
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfql2_10p_tasgp2_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 94: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

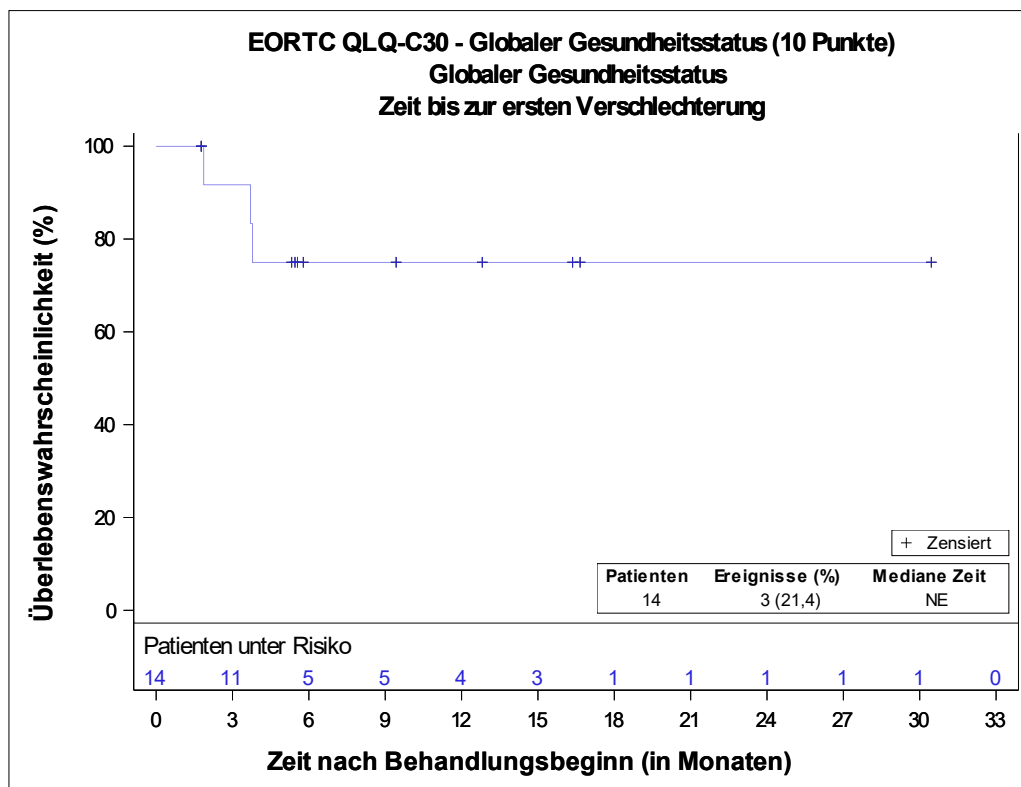
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjtfaql2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 95: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbql2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 96: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	6 (60,0)	3 (30,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

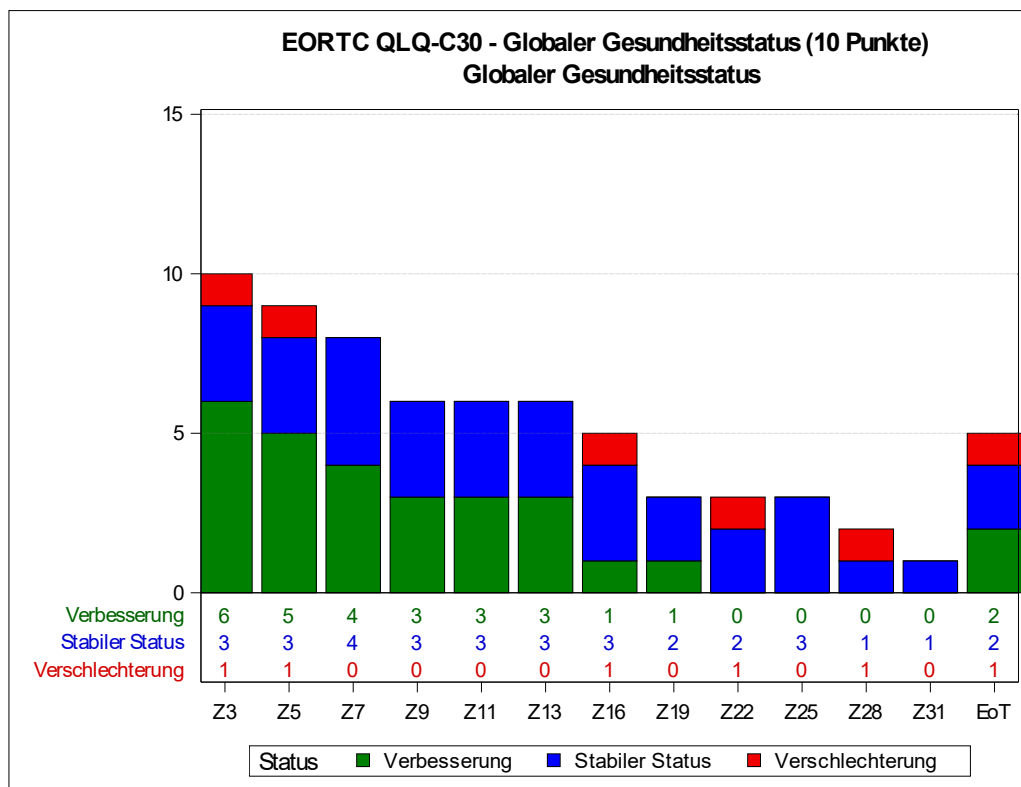
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2_ch10p2_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 97: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqc30bc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 98: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	50,6 (22,04)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	11,99
[95%-KI] ^c	[-0,65, 24,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	19,30
[95%-KI] ^c	[6,07, 32,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	18,91
[95%-KI] ^c	[4,85, 32,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	21,26
[95%-KI] ^c	[5,11, 37,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	21,26
[95%-KI] ^c	[5,11, 37,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	18,48
[95%-KI] ^c	[2,33, 34,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,15
[95%-KI] ^c	[-16,54, 18,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	9,40
[95%-KI] ^c	[-13,46, 32,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	-1,29
[95%-KI] ^c	[-24,56, 21,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	9,82
[95%-KI] ^c	[-13,44, 33,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,68
[95%-KI] ^c	[-20,89, 36,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	28,83
[95%-KI] ^c	[-11,59, 69,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	3,72
[95%-KI] ^c	[-14,02, 21,46]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

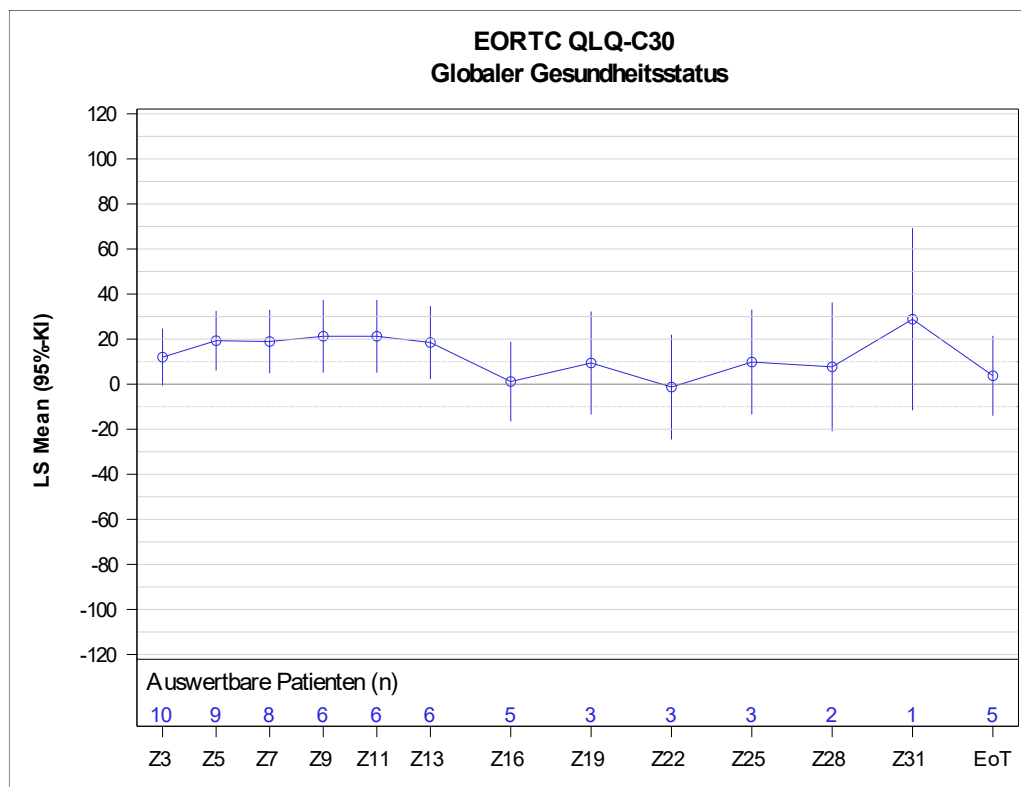
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2rm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 99: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 100: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,52; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

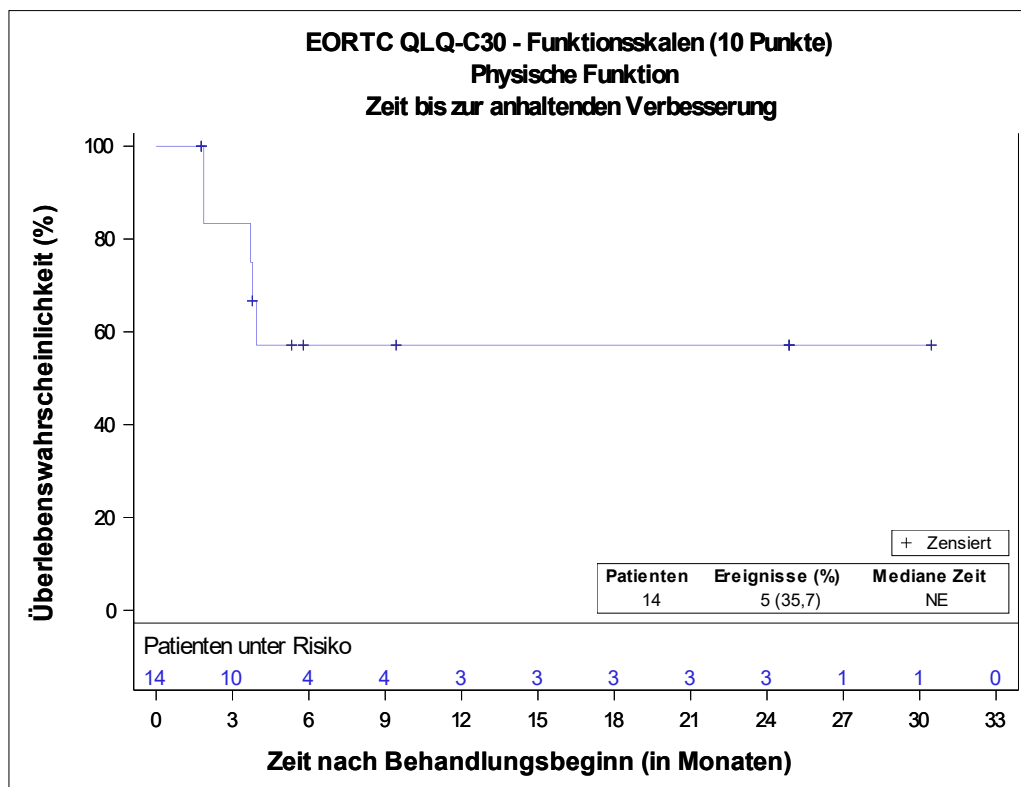
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdpf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 101: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

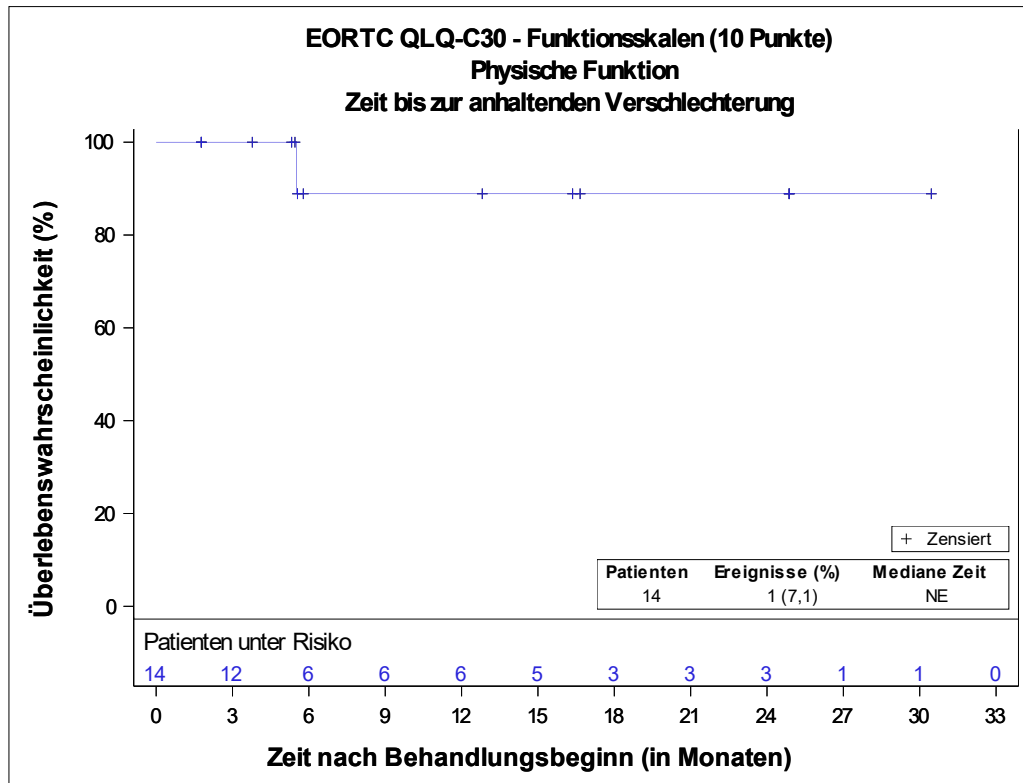
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdapf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 102: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 103: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Physische Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		6 (42,9)
Zensierte Patienten, n (%)		8 (57,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)		9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		19,35 [5,32; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

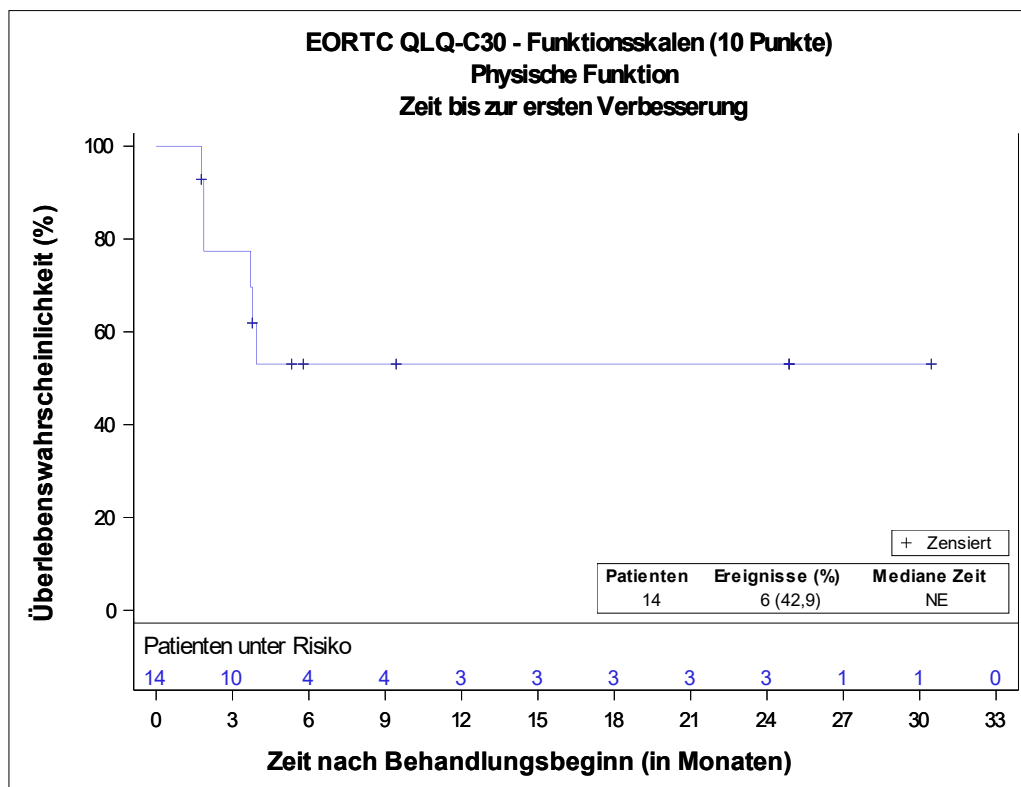
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfpf2_10p_tasgp2_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 104: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

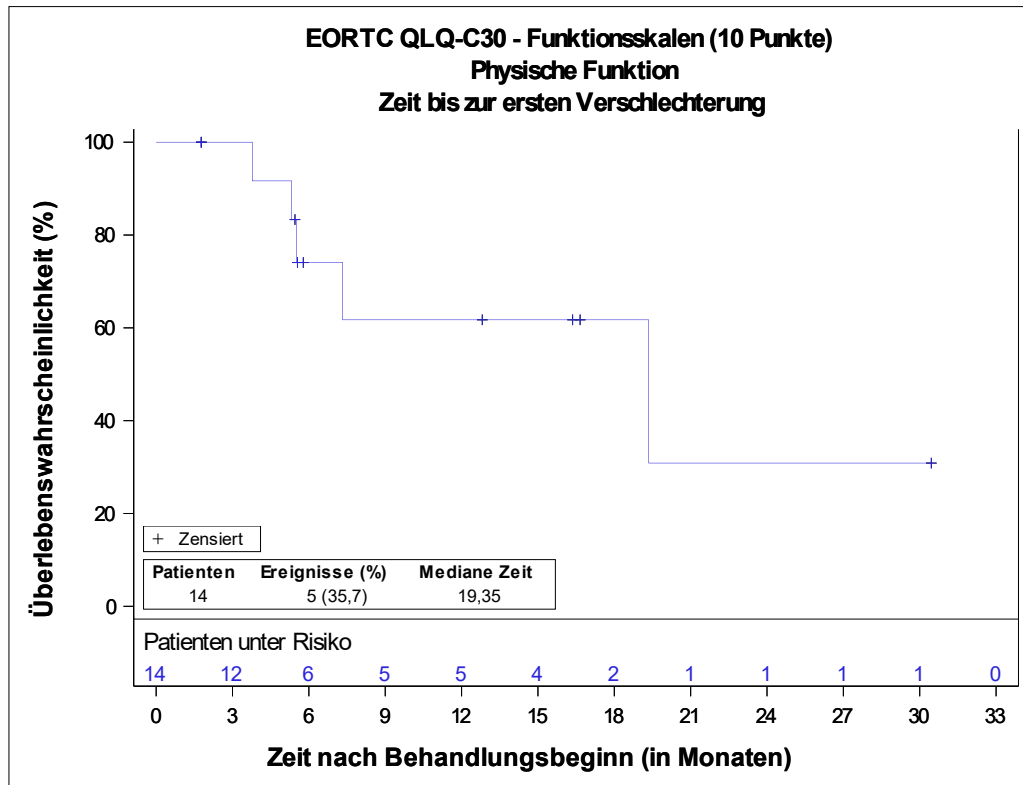
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfapf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 105: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbpf2_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 106: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (30,0)	7 (70,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (20,0)	2 (40,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

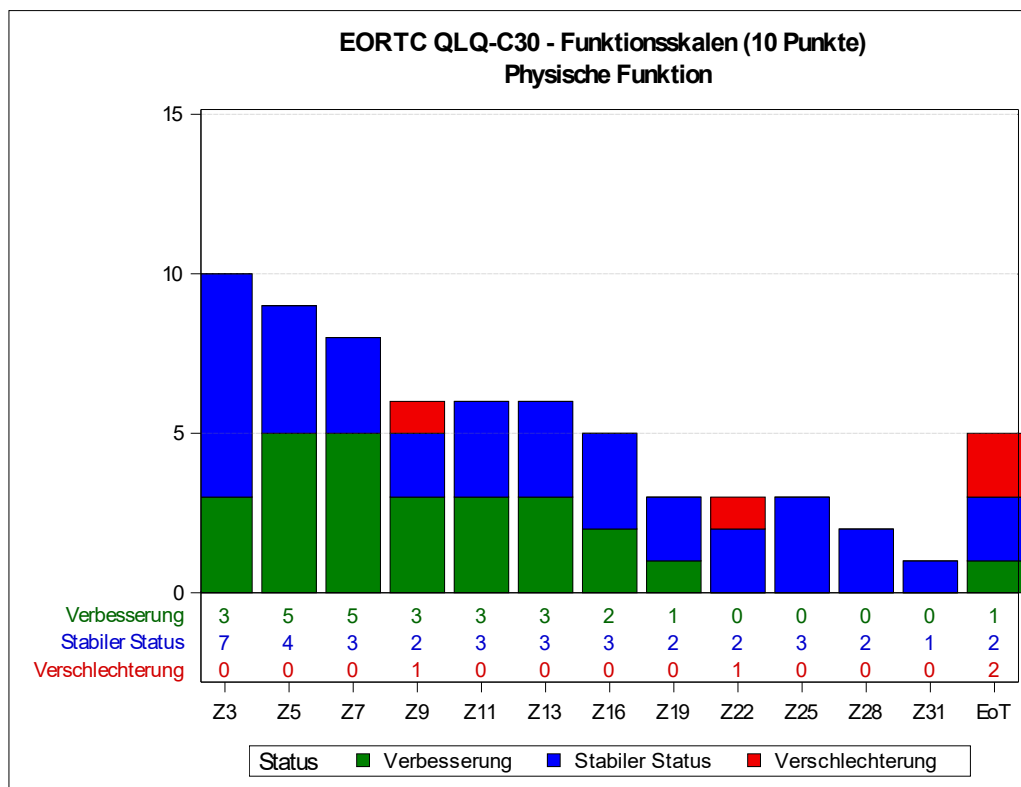
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 107: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 108: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	70,0 (23,79)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	4,24
[95%-KI] ^c	[-3,29, 11,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	11,87
[95%-KI] ^c	[4,00, 19,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	12,36
[95%-KI] ^c	[4,00, 20,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,89
[95%-KI] ^c	[-1,67, 17,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,89
[95%-KI] ^c	[-1,67, 17,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,89
[95%-KI] ^c	[-1,67, 17,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	5,93
[95%-KI] ^c	[-4,55, 16,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	3,45
[95%-KI] ^c	[-10,08, 16,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	1,93
[95%-KI] ^c	[-11,79, 15,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	4,15
[95%-KI] ^c	[-9,57, 17,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,37
[95%-KI] ^c	[-9,45, 24,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,70
[95%-KI] ^c	[-12,90, 34,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,44
[95%-KI] ^c	[-19,92, 1,04]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

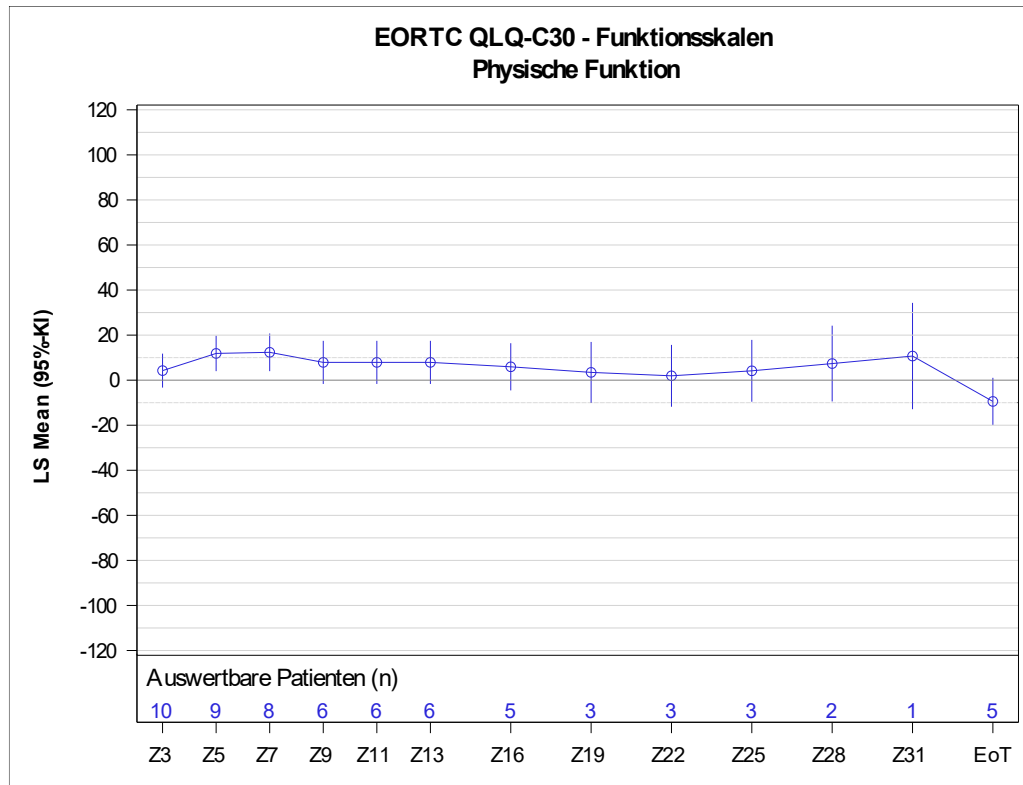
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2rm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 109: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfpf2lp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 110: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,78; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

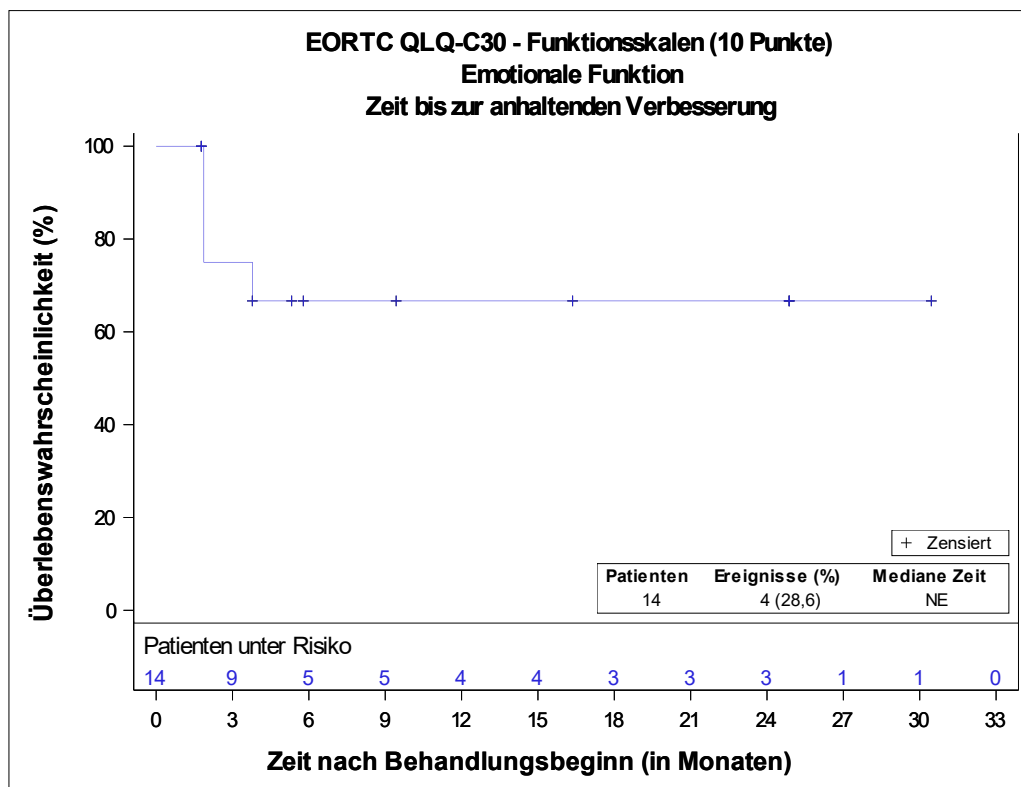
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 111: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

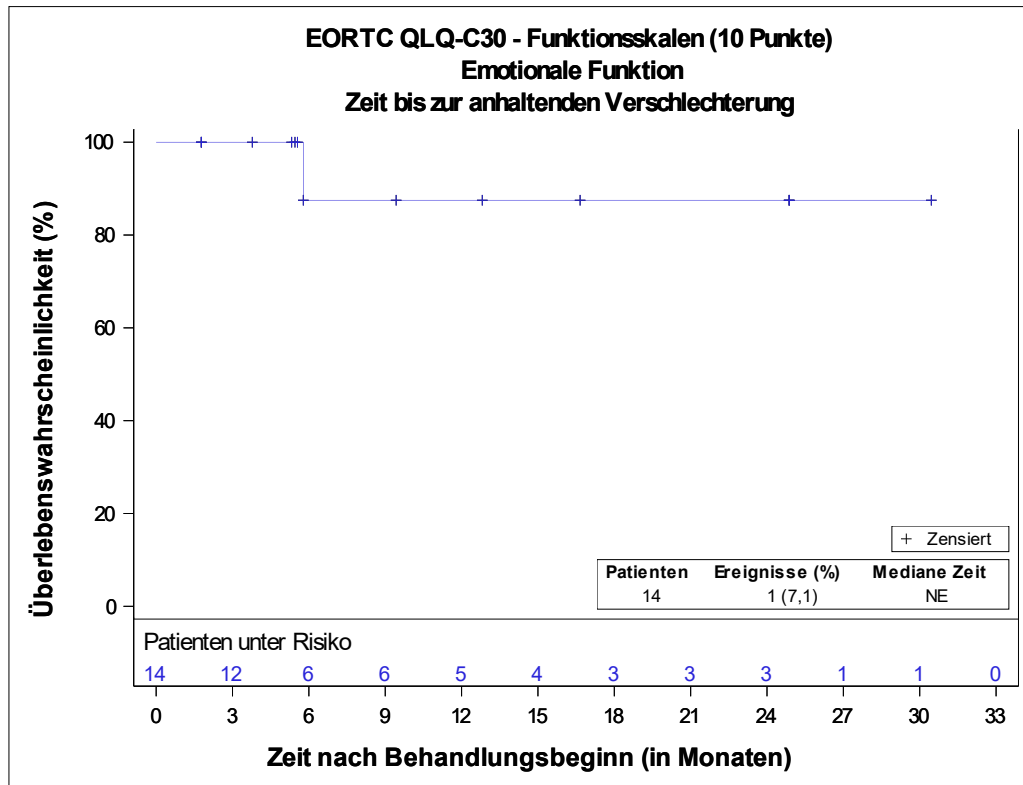
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 112: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

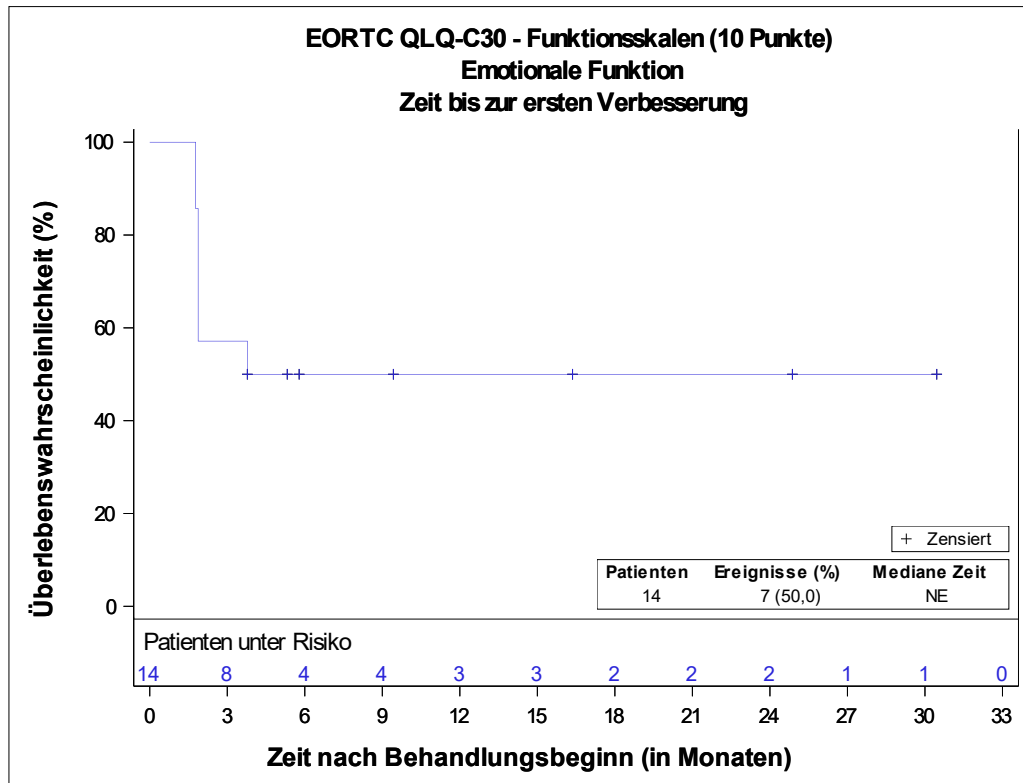
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 113: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Emotionale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,19 [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftf10p_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 114: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

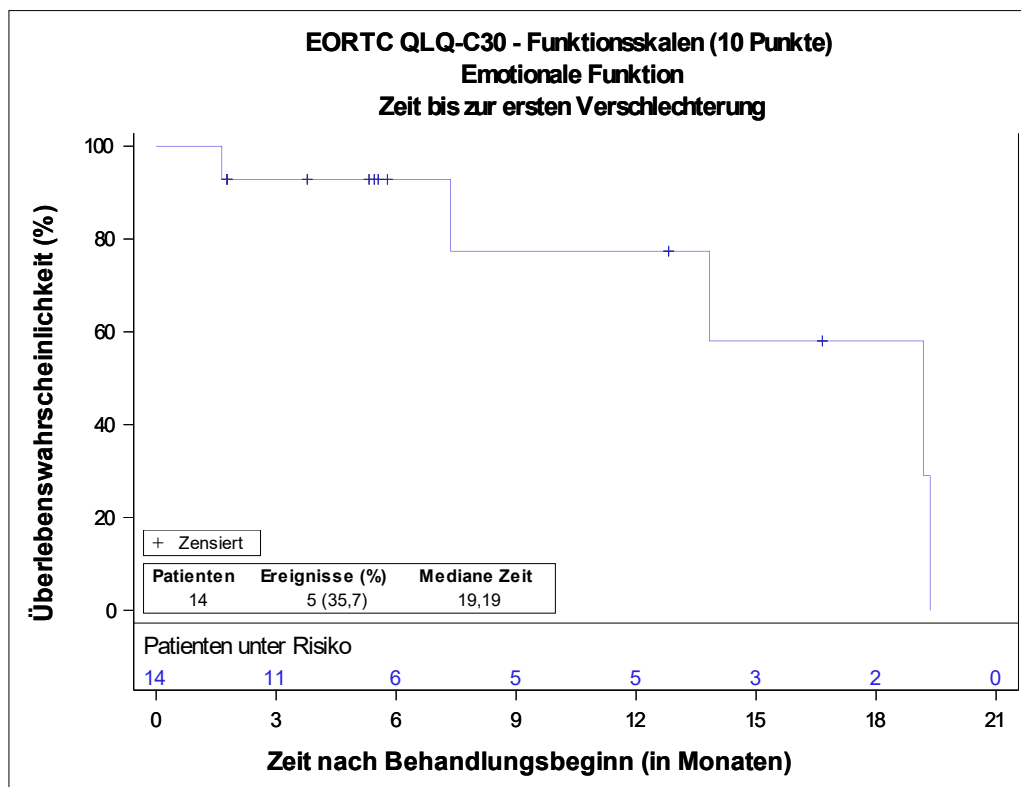
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfaef_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 115: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbef_10p_tasgp2_eff.rtf

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

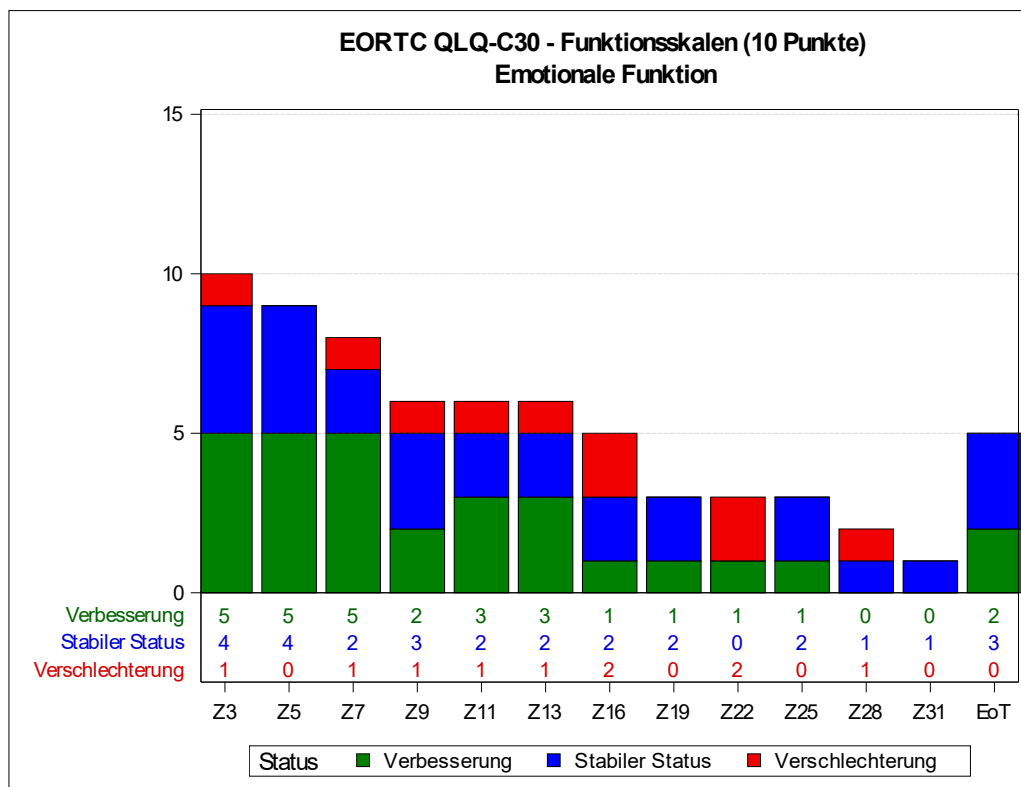
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 116: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 13 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 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.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 117: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 118: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	63,1 (28,63)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	14,55
[95%-KI] ^c	[3,39, 25,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	11,48
[95%-KI] ^c	[-0,25, 23,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	11,19
[95%-KI] ^c	[-1,30, 23,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	6,25
[95%-KI] ^c	[-8,08, 20,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	13,20
[95%-KI] ^c	[-1,13, 27,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	6,25
[95%-KI] ^c	[-8,08, 20,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,01
[95%-KI] ^c	[-18,70, 12,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	1,61
[95%-KI] ^c	[-18,65, 21,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	7,53
[95%-KI] ^c	[-12,88, 27,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	15,87
[95%-KI] ^c	[-4,54, 36,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,55
[95%-KI] ^c	[-21,57, 28,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	13,75
[95%-KI] ^c	[-21,63, 49,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	10,32
[95%-KI] ^c	[-5,37, 26,02]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

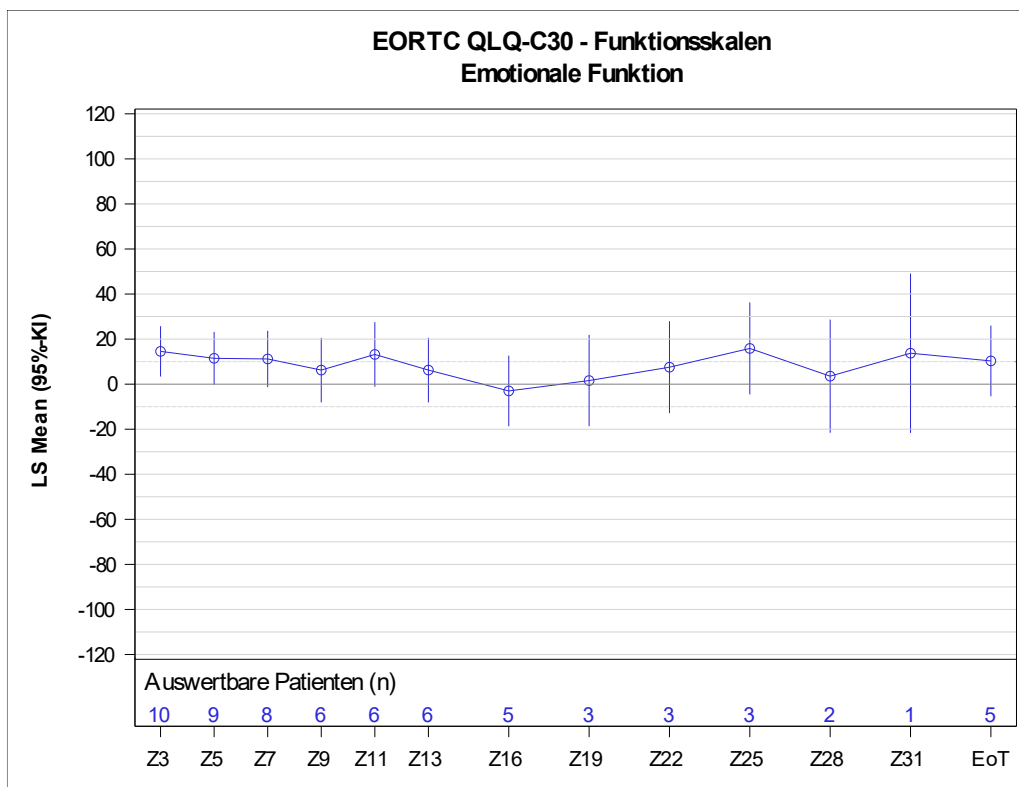
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqefrm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 119: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 120: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	14 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

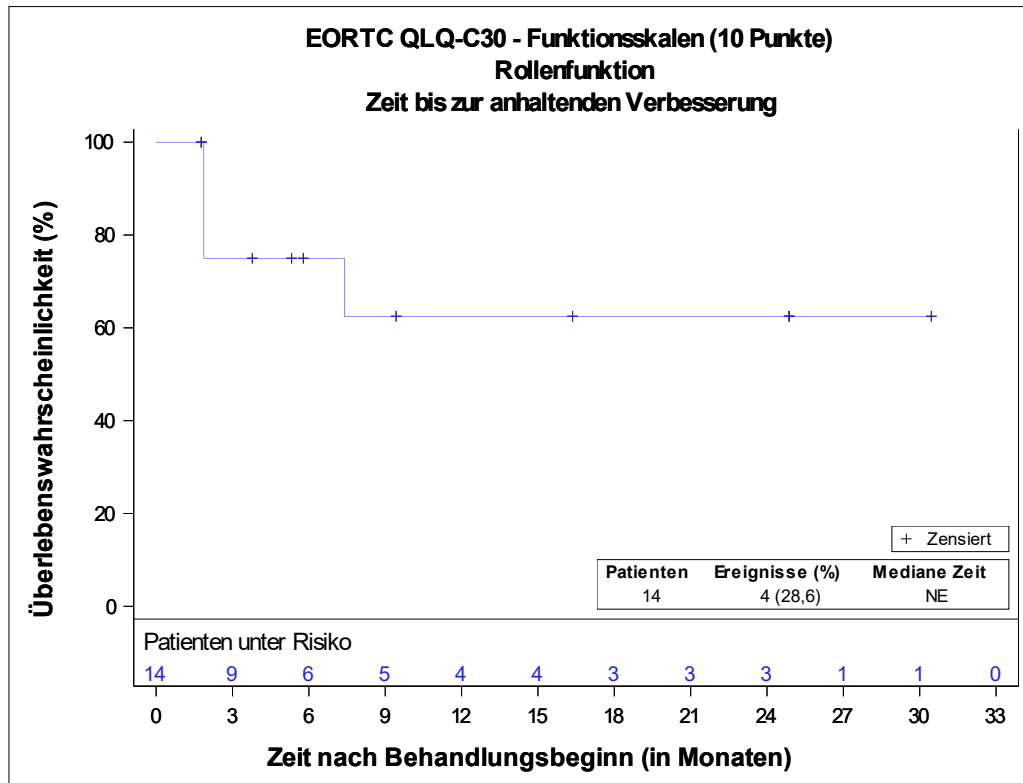
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdrf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 121: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

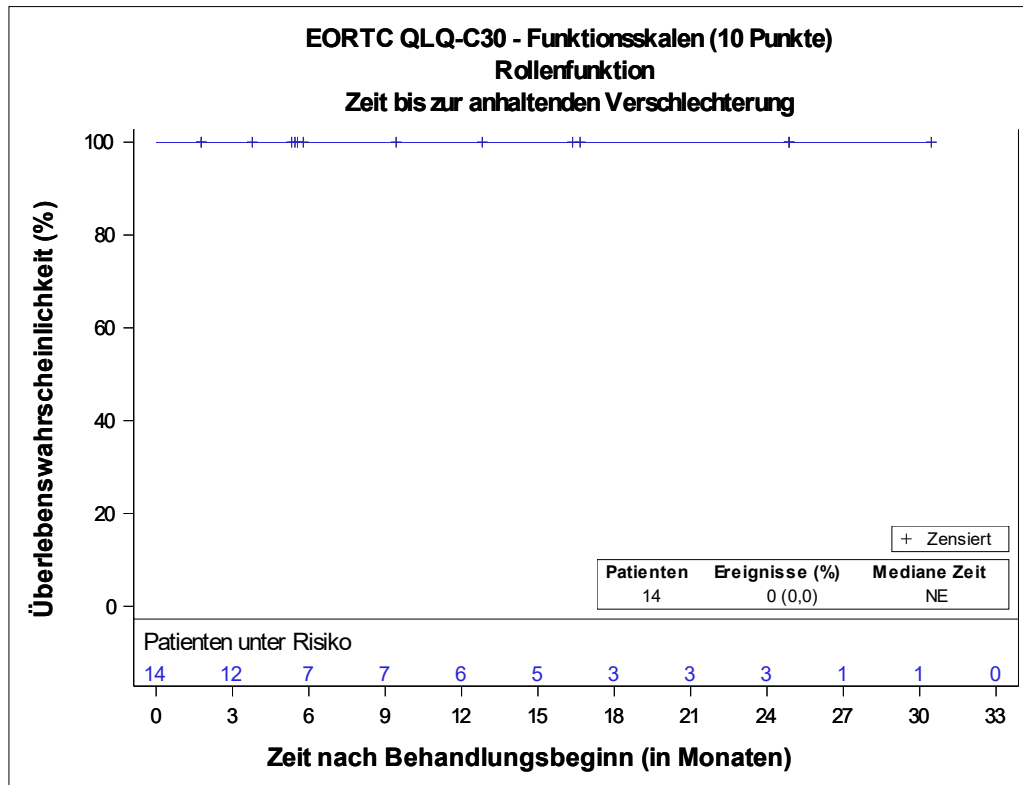
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 122: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 123: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,94 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,78; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

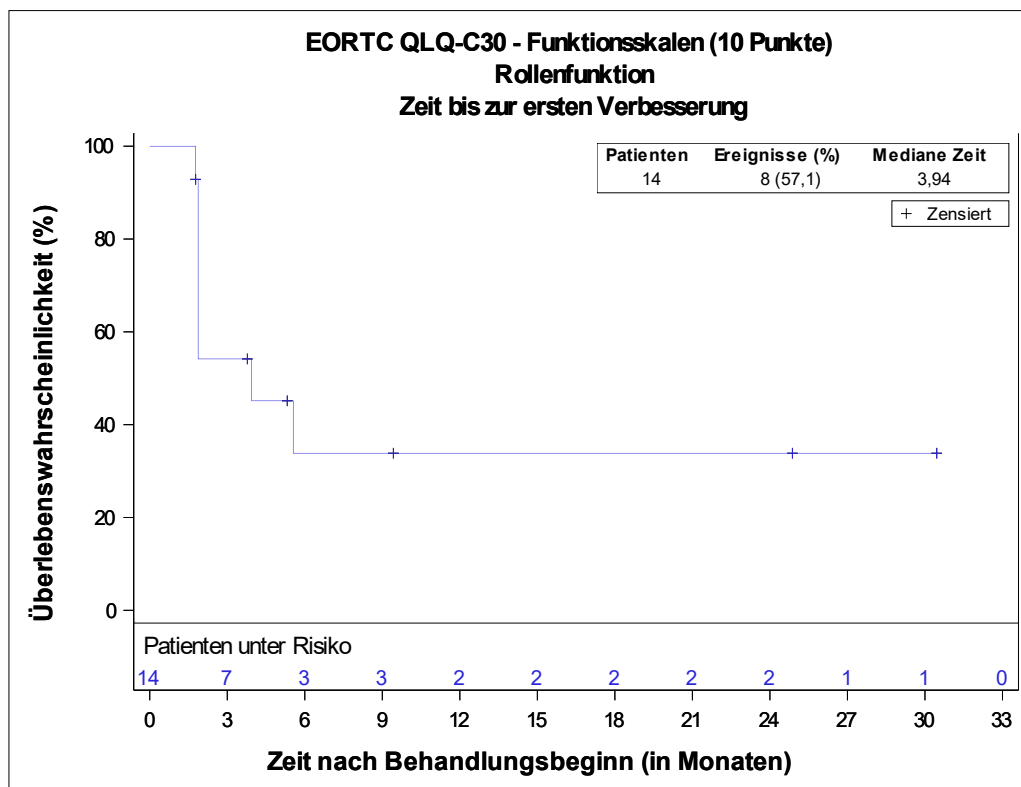
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfrf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 124: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

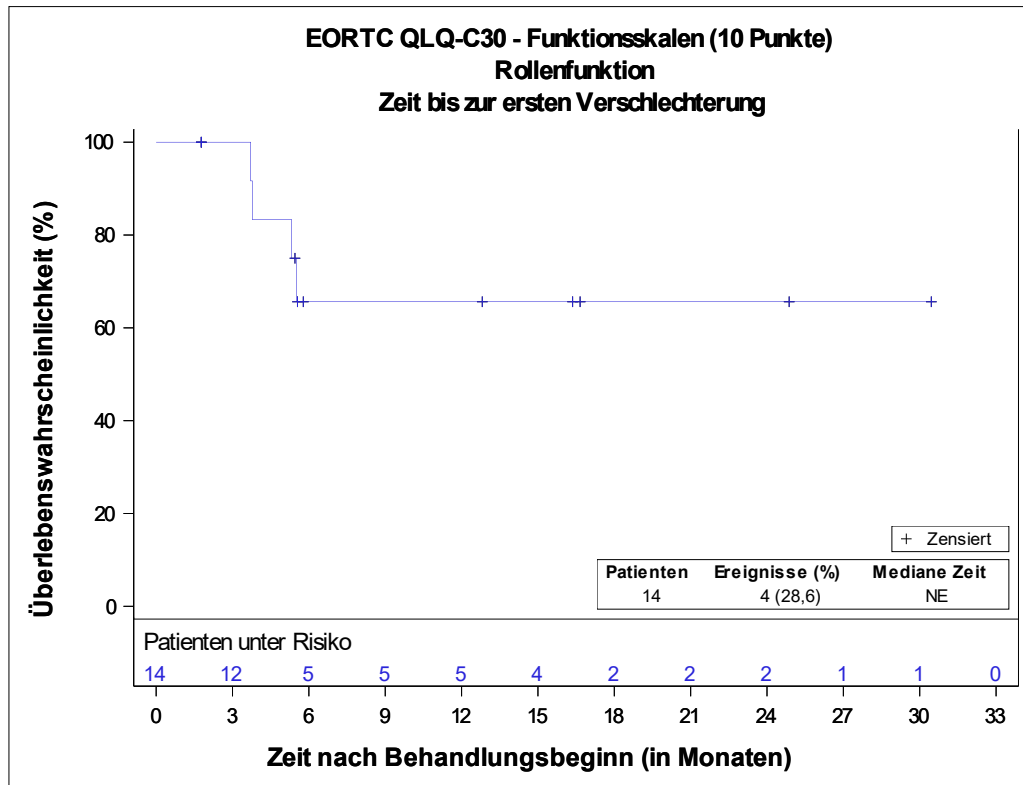
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfarf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 125: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbrf2_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 126: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (40,0)	6 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 16 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

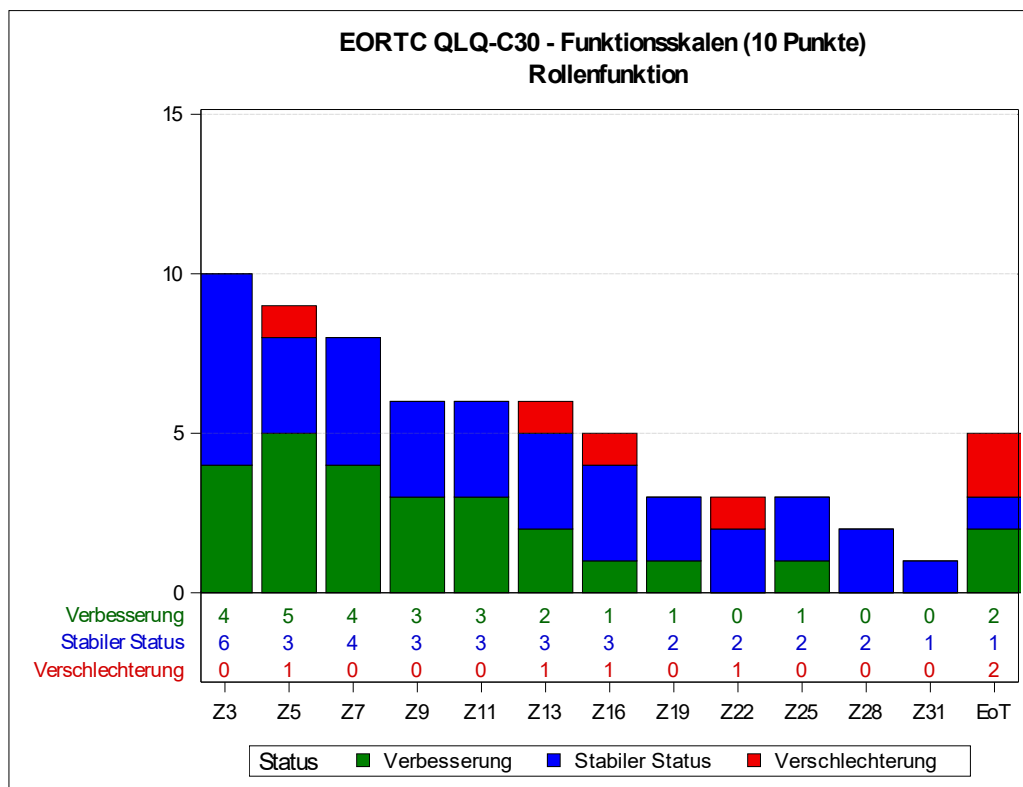
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 127: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 128: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	56,0 (32,43)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	12,44
[95%-KI] ^c	[-2,50, 27,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	21,09
[95%-KI] ^c	[5,31, 36,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	17,31
[95%-KI] ^c	[0,55, 34,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	17,99
[95%-KI] ^c	[-1,12, 37,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	23,55
[95%-KI] ^c	[4,43, 42,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	17,99
[95%-KI] ^c	[-1,12, 37,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	5,77
[95%-KI] ^c	[-15,23, 26,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	10,58
[95%-KI] ^c	[-16,48, 37,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	14,27
[95%-KI] ^c	[-13,28, 41,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	25,38
[95%-KI] ^c	[-2,17, 52,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	23,53
[95%-KI] ^c	[-10,18, 57,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	23,53
[95%-KI] ^c	[-23,71, 70,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,67
[95%-KI] ^c	[-29,65, 12,32]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

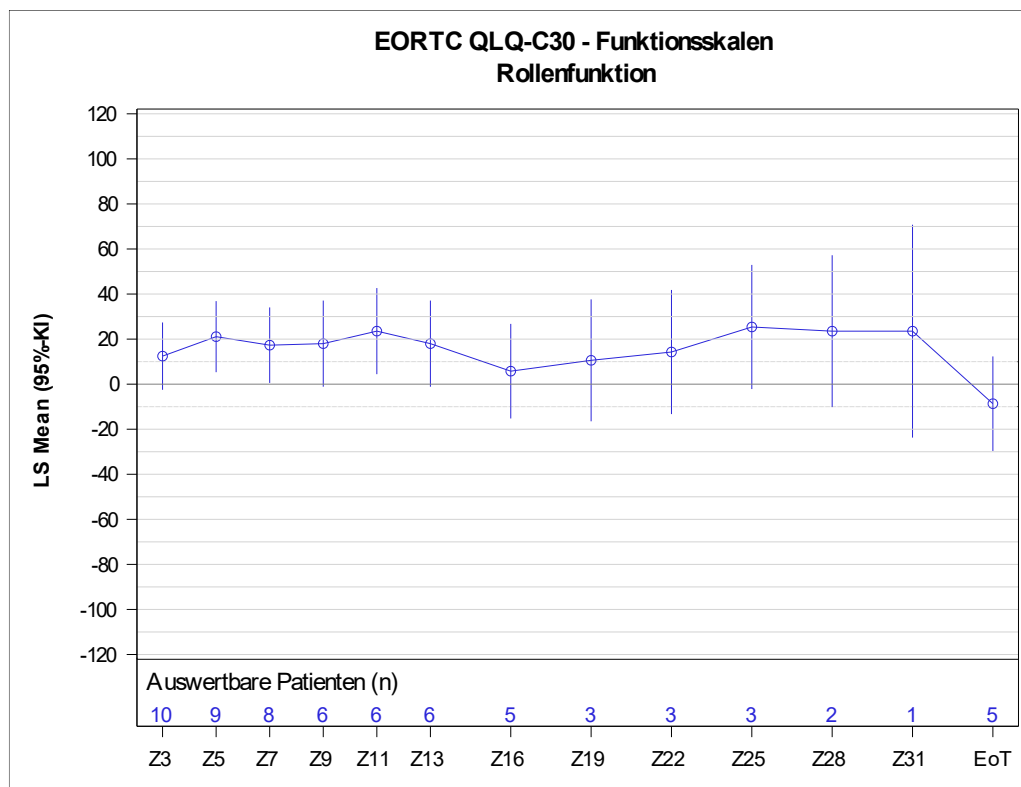
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2rm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 130: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (28,6)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (71,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (7,1)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (92,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

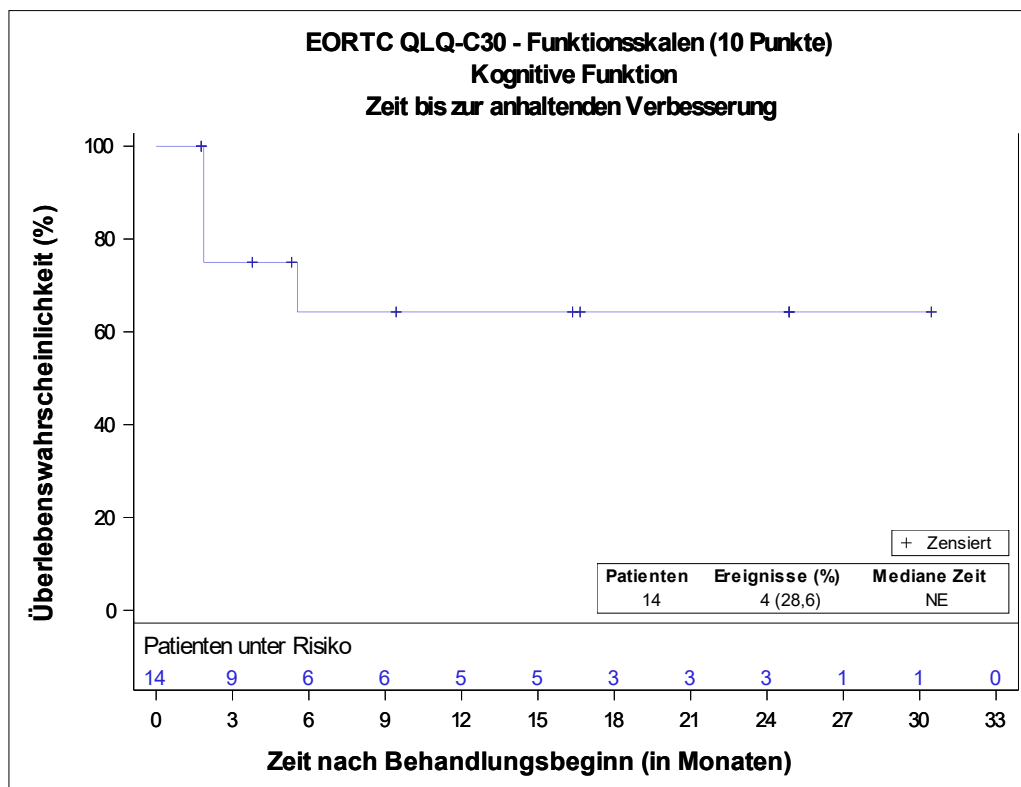
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcl_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

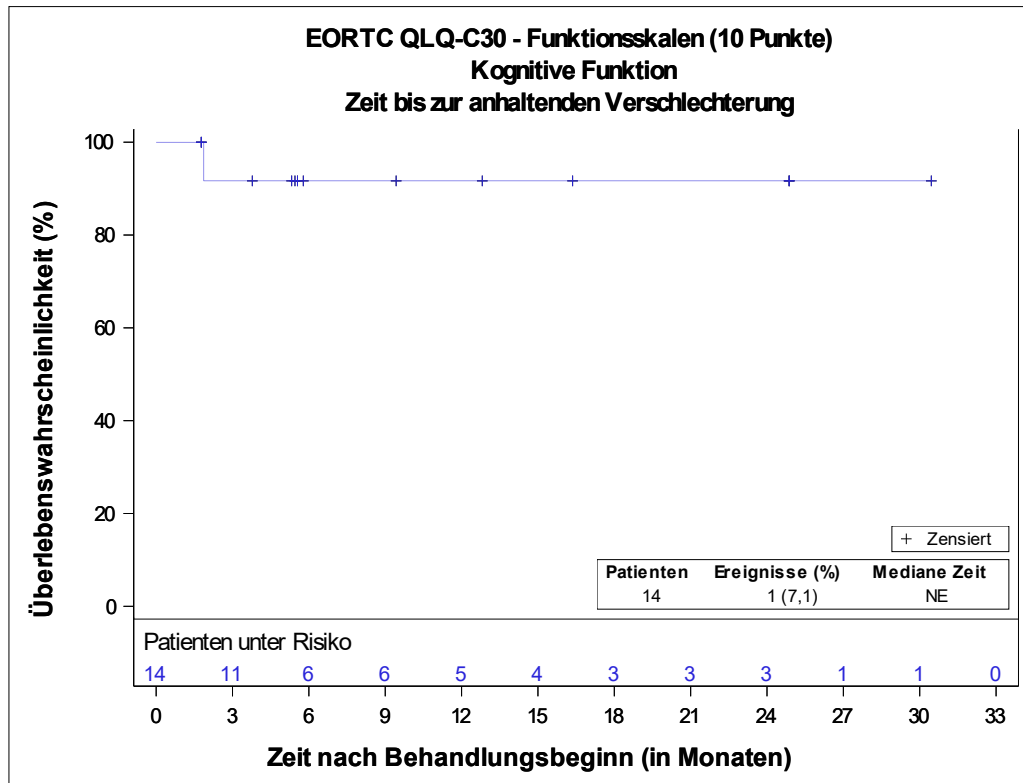
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 132: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

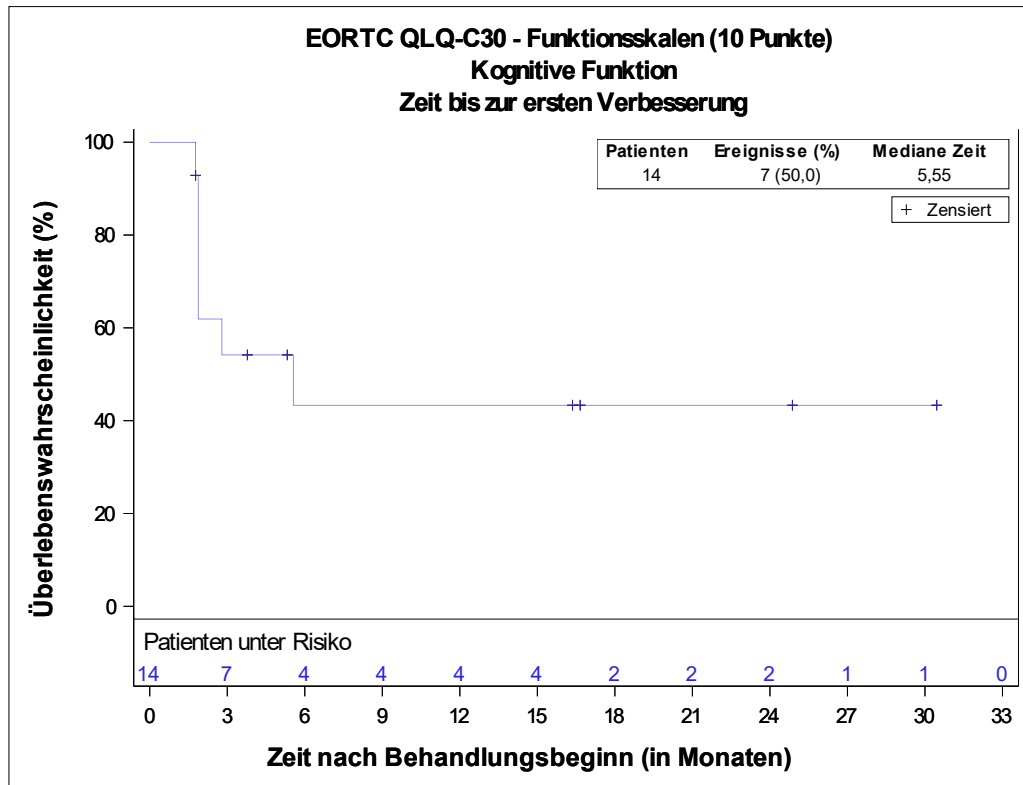
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 133: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (42,9)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (57,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfjf_10p_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

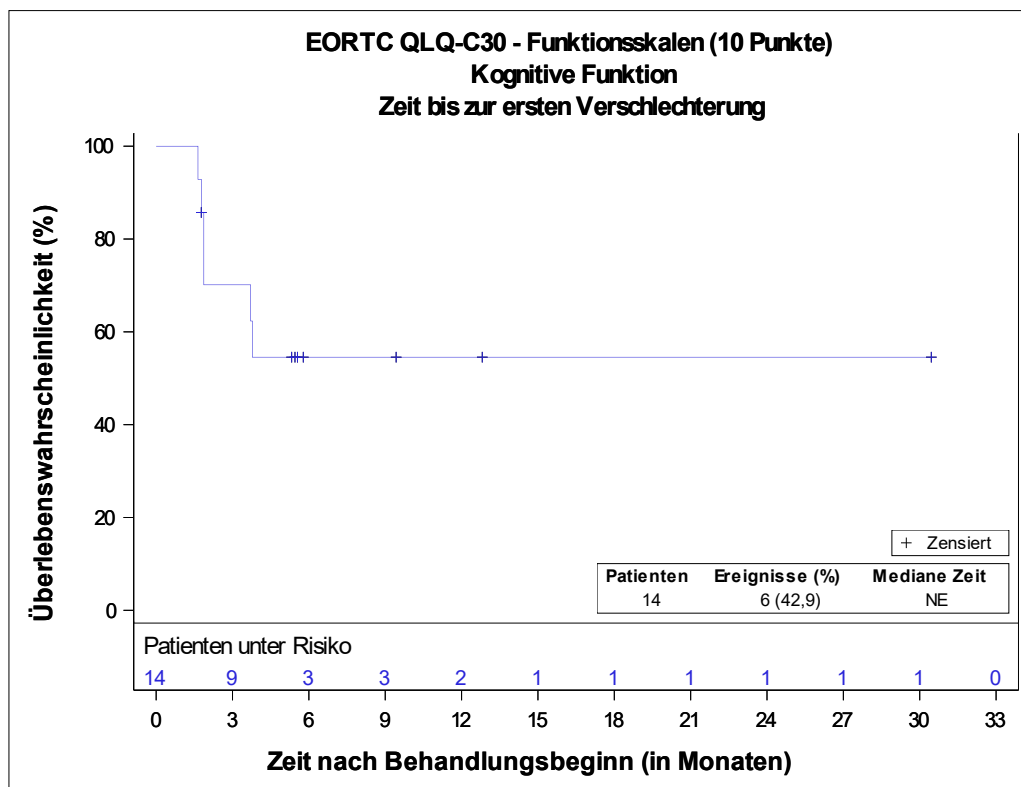
Abbildung 134: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Scores für die kognitive Funktion (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfacf_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 135: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbcf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 136: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	2 (22,2)	4 (44,4)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)
Zyklus 9 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 11 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 13 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

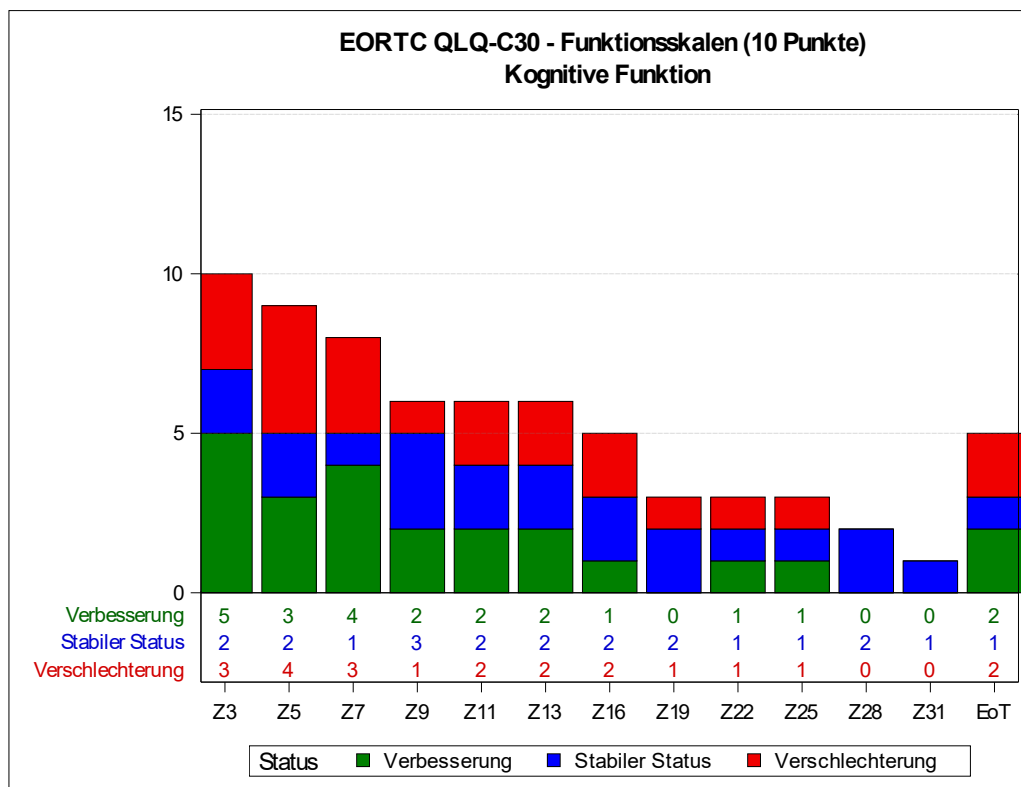
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 137: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfbc_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 138: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	73,8 (22,37)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	4,67
[95%-KI] ^c	[-7,39, 16,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	1,99
[95%-KI] ^c	[-10,52, 14,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	6,13
[95%-KI] ^c	[-7,16, 19,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,79
[95%-KI] ^c	[-9,47, 21,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	3,01
[95%-KI] ^c	[-12,25, 18,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,23
[95%-KI] ^c	[-15,03, 15,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,49
[95%-KI] ^c	[-20,21, 13,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,37
[95%-KI] ^c	[-25,00, 18,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	2,18
[95%-KI] ^c	[-19,45, 23,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	2,18
[95%-KI] ^c	[-19,45, 23,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,03
[95%-KI] ^c	[-18,90, 34,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	8,03
[95%-KI] ^c	[-29,70, 45,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,52
[95%-KI] ^c	[-12,44, 21,49]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

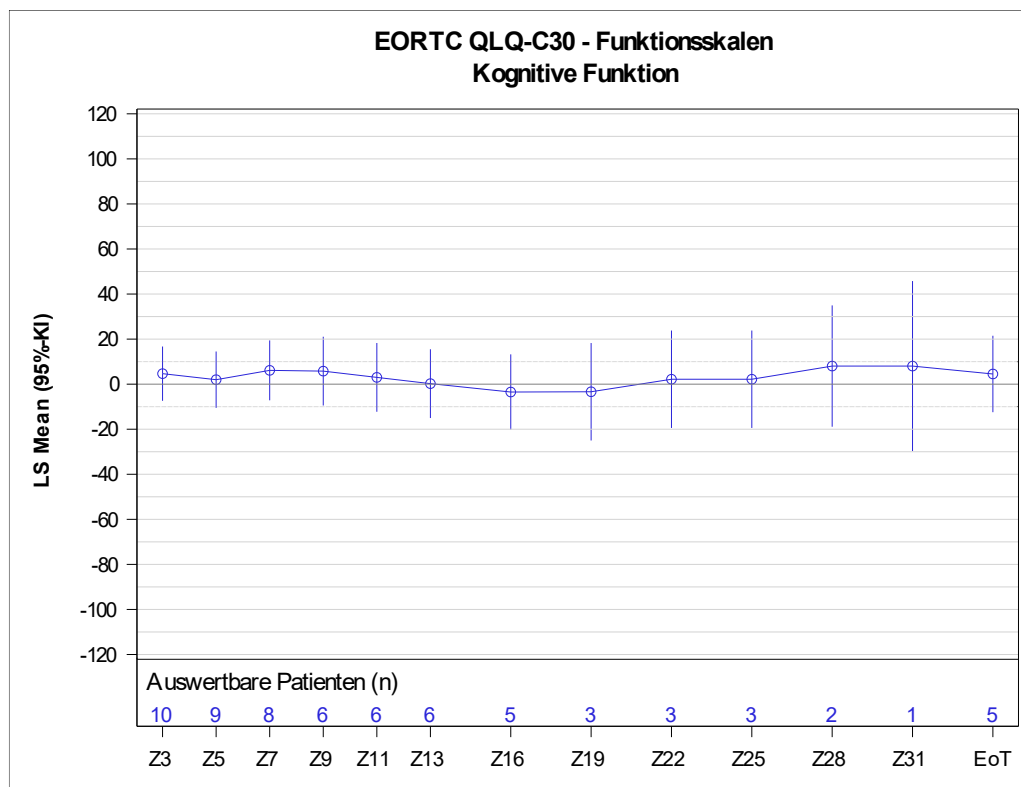
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 139: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfllp_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 140: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (14,3)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (85,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

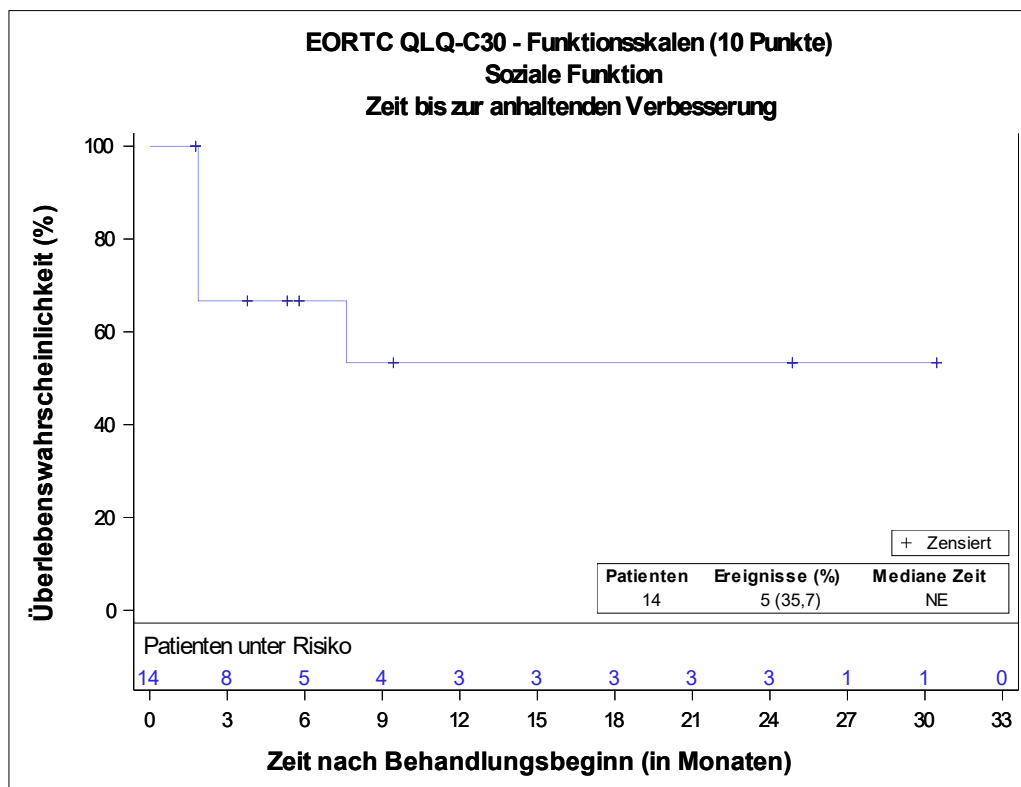
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 141: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

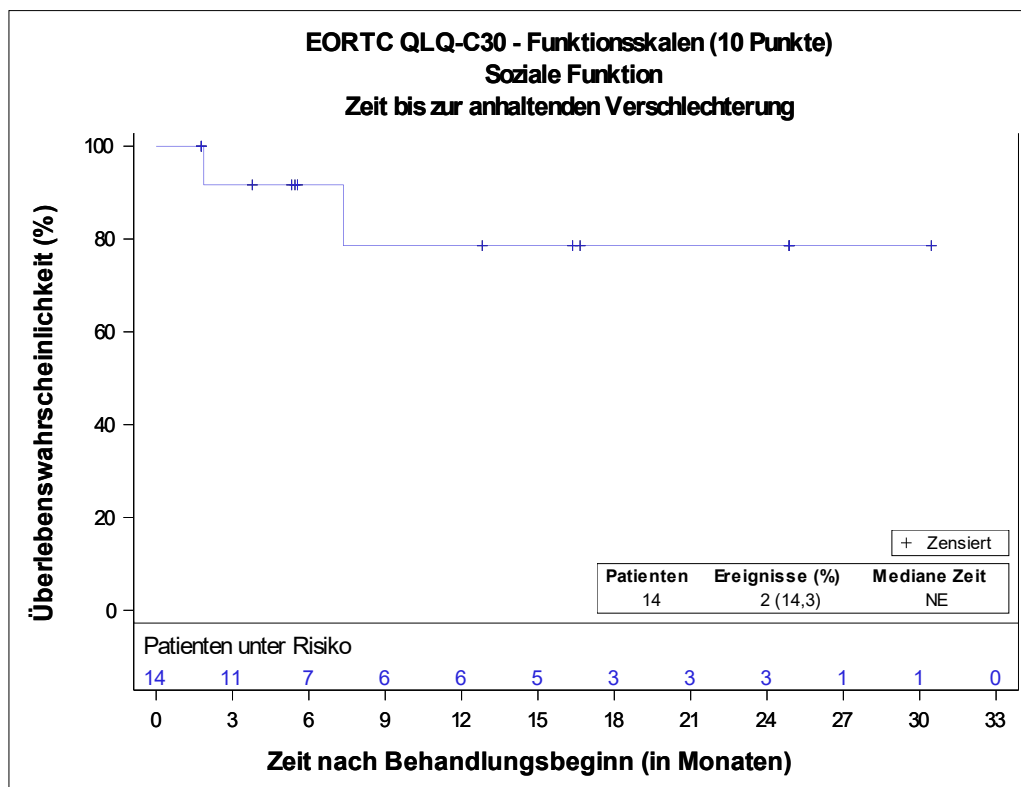
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 142: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

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

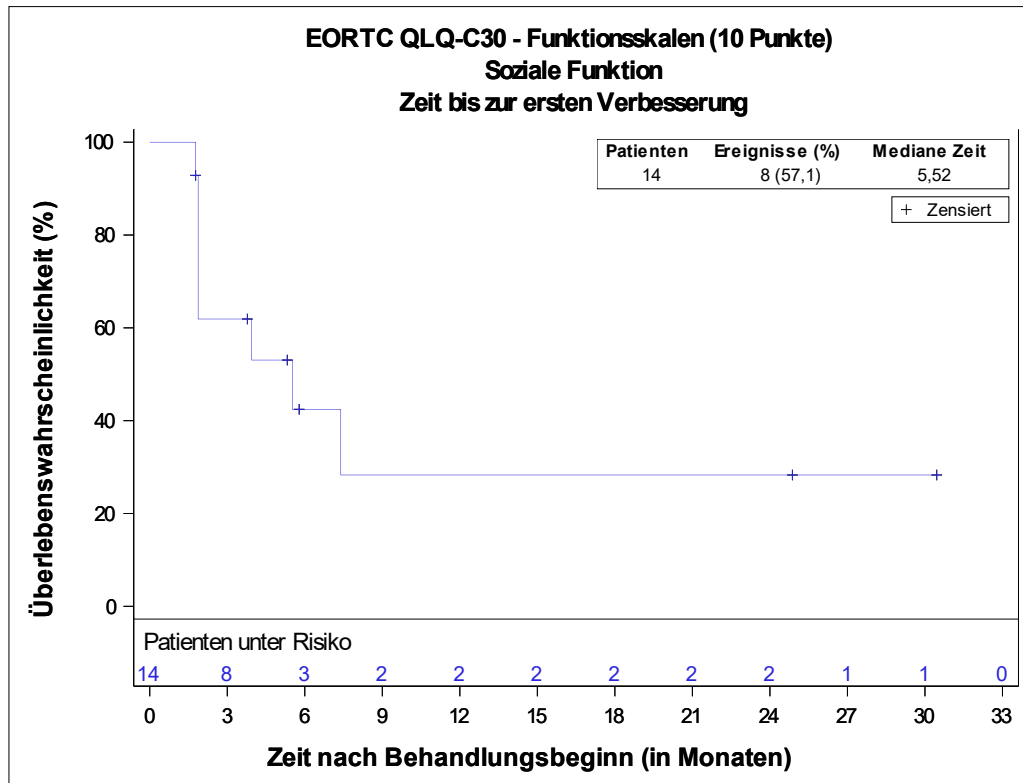
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 143: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Soziale Funktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (57,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (42,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,52 [1,87; NE]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (35,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	9 (64,3)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,90 [2,79; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 144: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

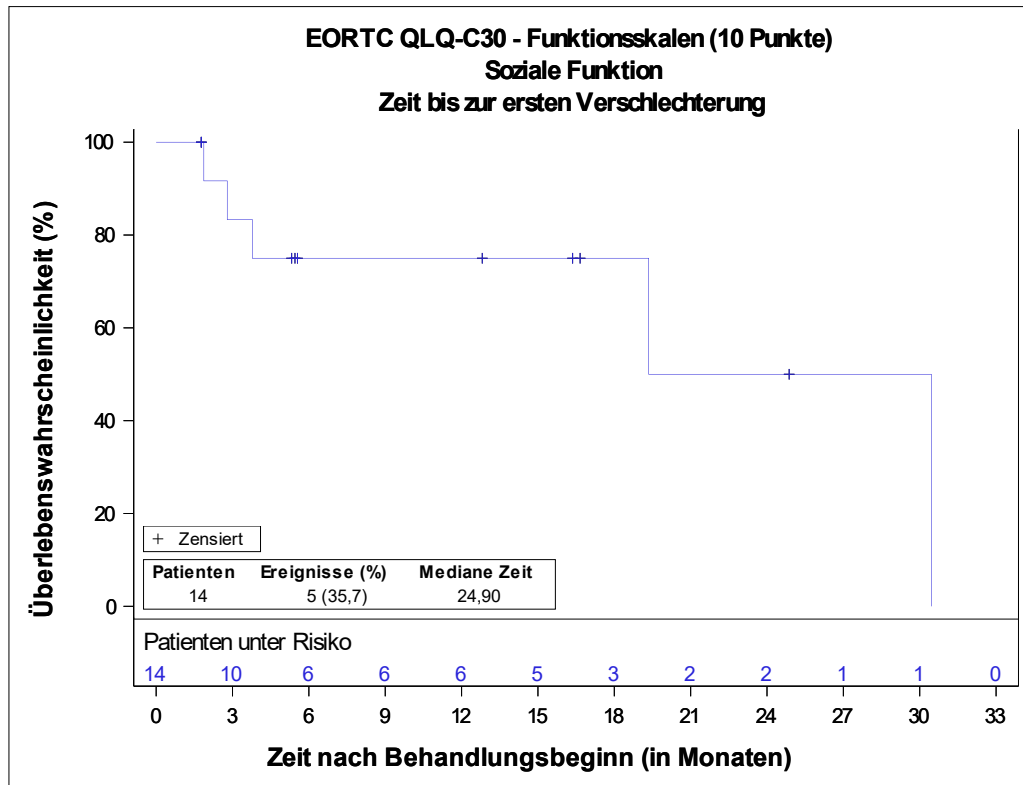
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfasf_10p_tasgp2_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 145: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbfsf_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 146: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 14) (N=20)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (20,0)	2 (40,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

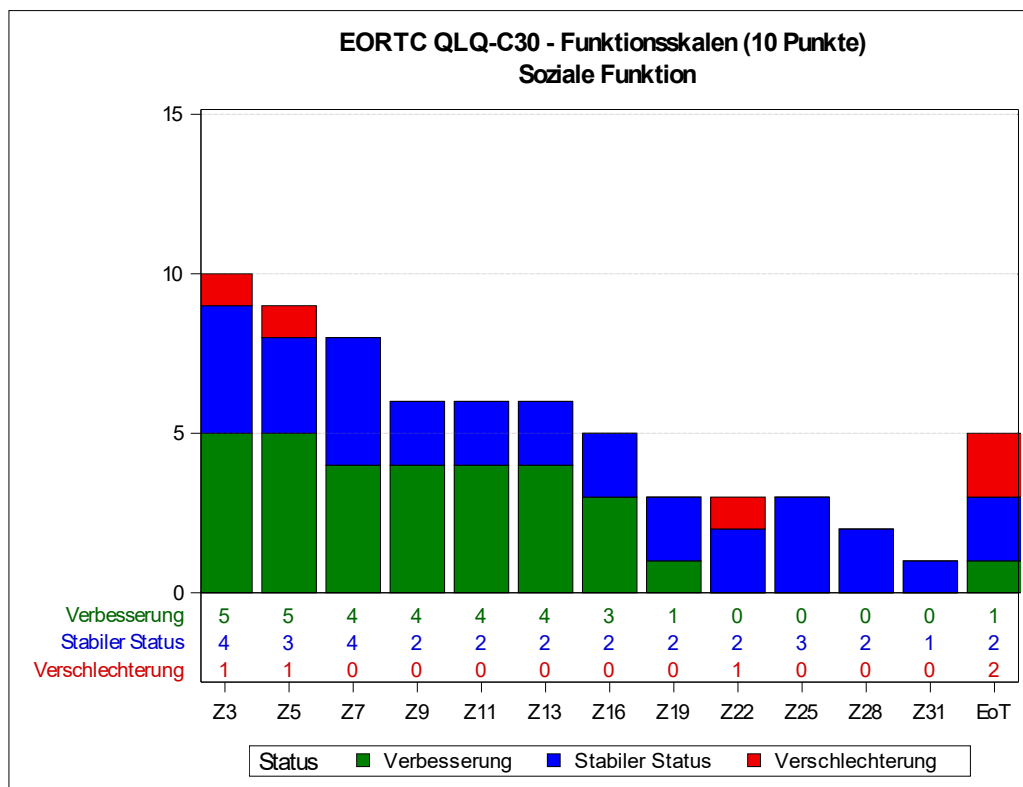
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_ch10p2_tasgp2_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 147: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfsfb_10p_tasgp2_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 148: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	14
Mittelwert (STD)	60,7 (36,17)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	18,13
[95%-KI] ^c	[5,33, 30,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	20,30
[95%-KI] ^c	[6,84, 33,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	20,02
[95%-KI] ^c	[5,65, 34,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	23,89
[95%-KI] ^c	[7,48, 40,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	29,44
[95%-KI] ^c	[13,04, 45,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	21,11
[95%-KI] ^c	[4,70, 37,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	18,94
[95%-KI] ^c	[0,96, 36,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	13,38
[95%-KI] ^c	[-9,82, 36,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 14) (N = 20)
n ^b	3
LS Mean ^c	10,26
[95%-KI] ^c	[-13,24, 33,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	15,81
[95%-KI] ^c	[-7,68, 39,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	22,58
[95%-KI] ^c	[-6,32, 51,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	22,58
[95%-KI] ^c	[-17,95, 63,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,33
[95%-KI] ^c	[-18,36, 17,70]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

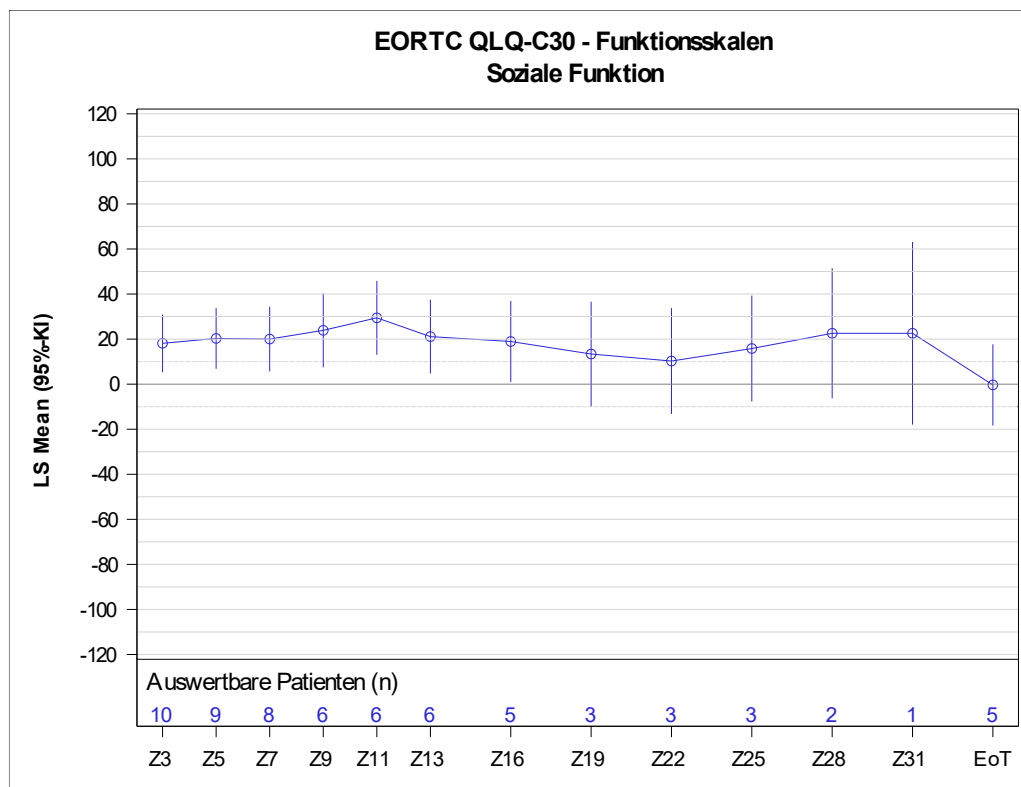
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsm_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 149: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsf1p_tasgp2_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M2.2.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 150: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 21)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	21 (100)
CTCAE-Grad < 3	6 (28,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	15 (71,4)
CTCAE-Grad 3	11 (52,4)
CTCAE-Grad 4	2 (9,5)
CTCAE-Grad 5	2 (9,5)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	20 (95,2)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	9 (42,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	14 (66,7)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (19,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	5 (23,8)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (9,5)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasgp2_saf.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 151: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 21)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 2	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	12 (57,1)
CTCAE-Grad < 3	7 (33,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (23,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	2 (9,5)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	16 (76,2)
CTCAE-Grad < 3	7 (33,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	9 (42,9)
Schwerwiegend	2 (9,5)
Behandlungsabbruch	3 (14,3)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (4,8)
CTCAE-Grad < 3	1 (4,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	1 (4,8)
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	8 (38,1)
CTCAE-Grad < 3	3 (14,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (23,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	3 (14,3)
CTCAE-Grad < 3	3 (14,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

**Anhang 4-M2.3: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 -
LIBRETTO-001 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen
systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)**

Anhang 4-M2.3.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	13 (86,7)
Lebend	2 (13,3)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	12,88 [8,31; 24,80]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	53,3 [26,3; 74,4]
≥ 24 Monate	25,0 [6,9; 48,8]
≥ 36 Monate	0,0 [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	NE
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

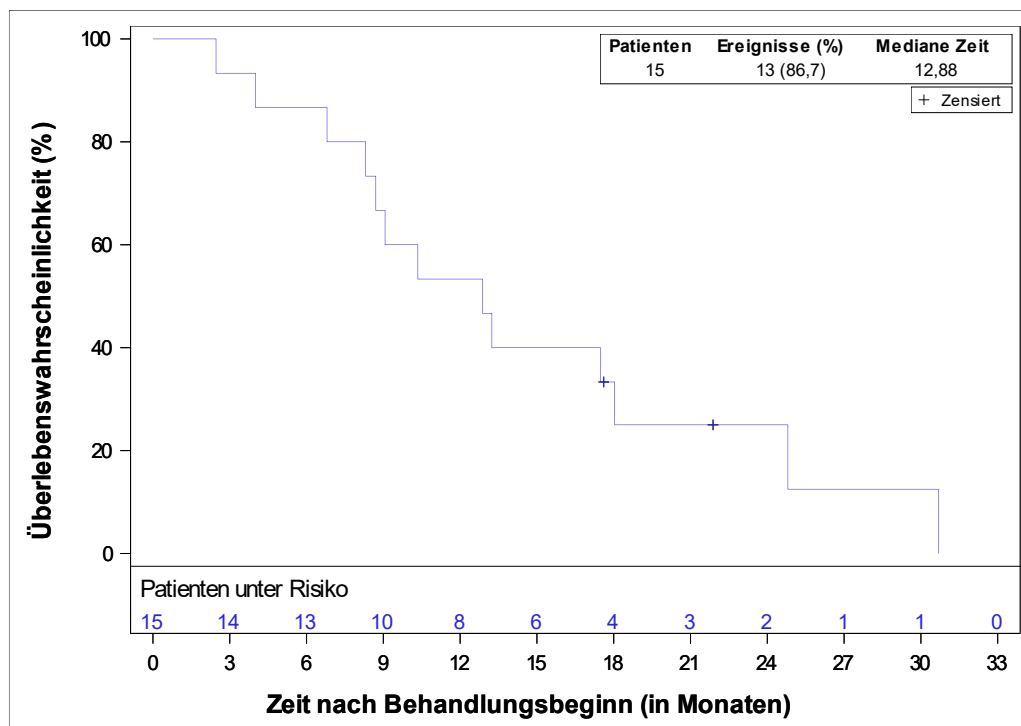
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M2.3.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	7 (46,7)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (20,0)
Zensiert	5 (33,3)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	1 (6,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (6,7)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	3 (20,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	7,52 [2,46; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	35,2 [11,2; 60,9]
≥ 24 Monate	NE [NE; NE]
≥ 30 Monate	NE [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	19,25
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_tasg.sas

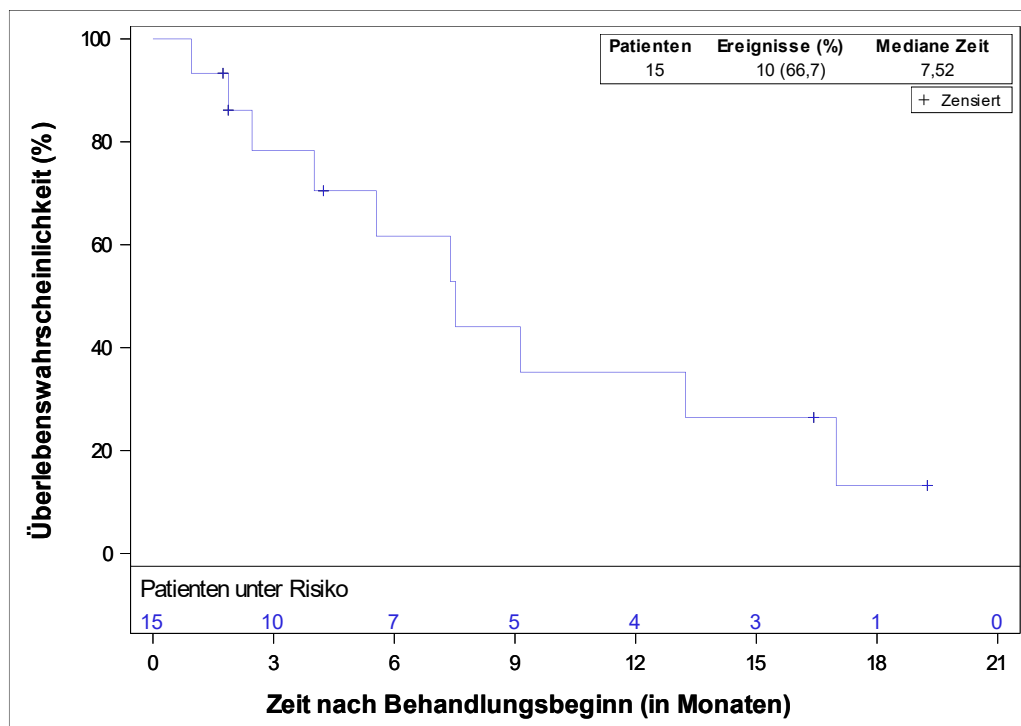
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_pfskm_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M2.3.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 5: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	5 (33,3)
Stabile Erkrankung (SD)	7 (46,7)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	5 (33,3)
Progressive Erkrankung (PD)	2 (13,3)
Nicht auswertbar	1 (6,7)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	10 (66,7) [38,4; 88,2]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 6: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechraten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Objektive Ansprechraten (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechraten [95%-KI] ^b	5 (33,3) [11,8; 61,6]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 7: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	5
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	3 (60,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	2 (40,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	2 (40,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	9,51 [5,55; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	50,0 [5,8; 84,5]
≥ 12 Monate	50,0 [5,8; 84,5]
≥ 18 Monate	NE [NE; NE]
≥ 24 Monate	NE [NE; NE]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_tasg.sas

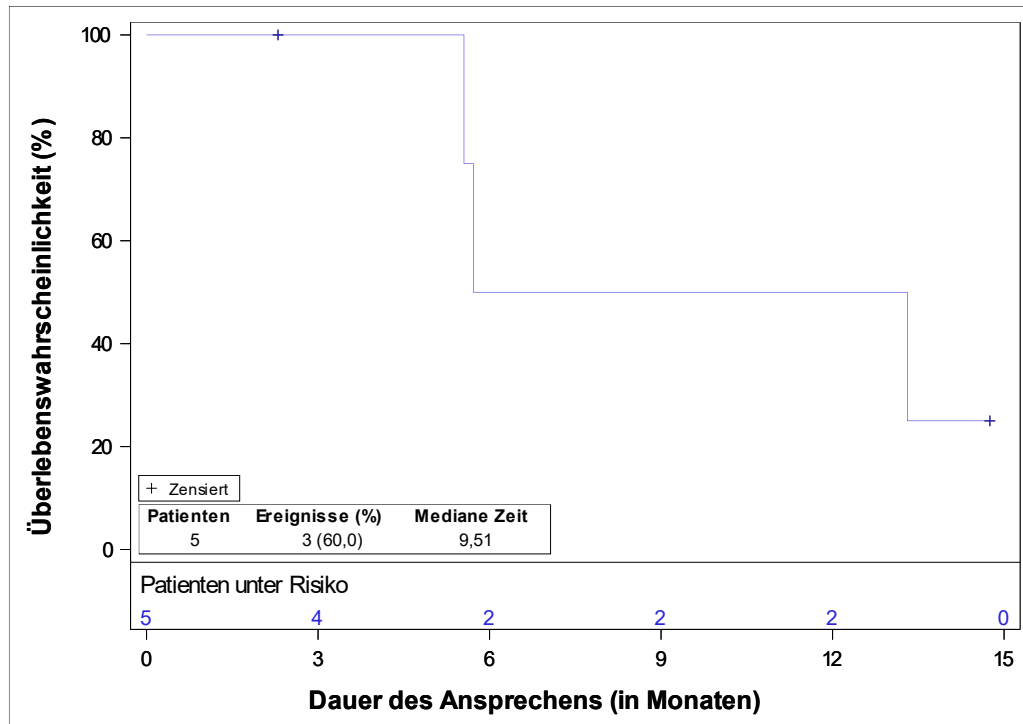
Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_tasgp3_eff.rf

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

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 9: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	5
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,71; 3,71)
Q1-Q3	1,84-1,97
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^e , n (%)	
< 2 Monate	4 (80,0)
≥ 2 und < 4 Monate	1 (20,0)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	0 (0,0)
max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M2.3.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 10: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,70; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

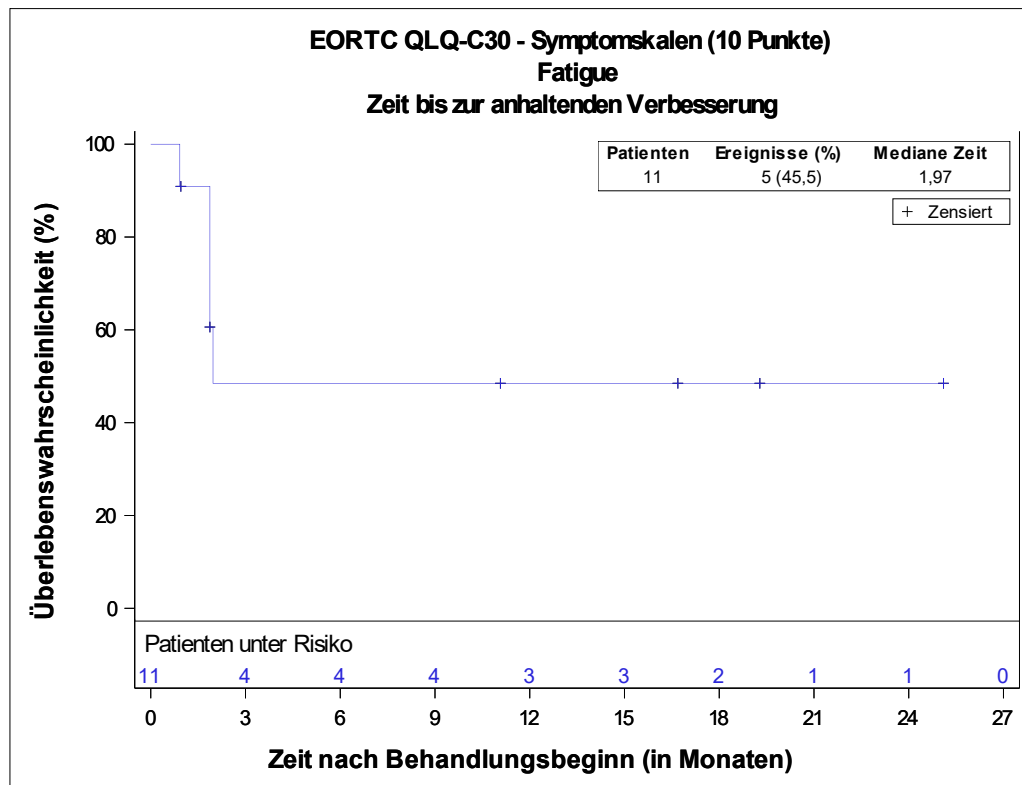
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 11: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

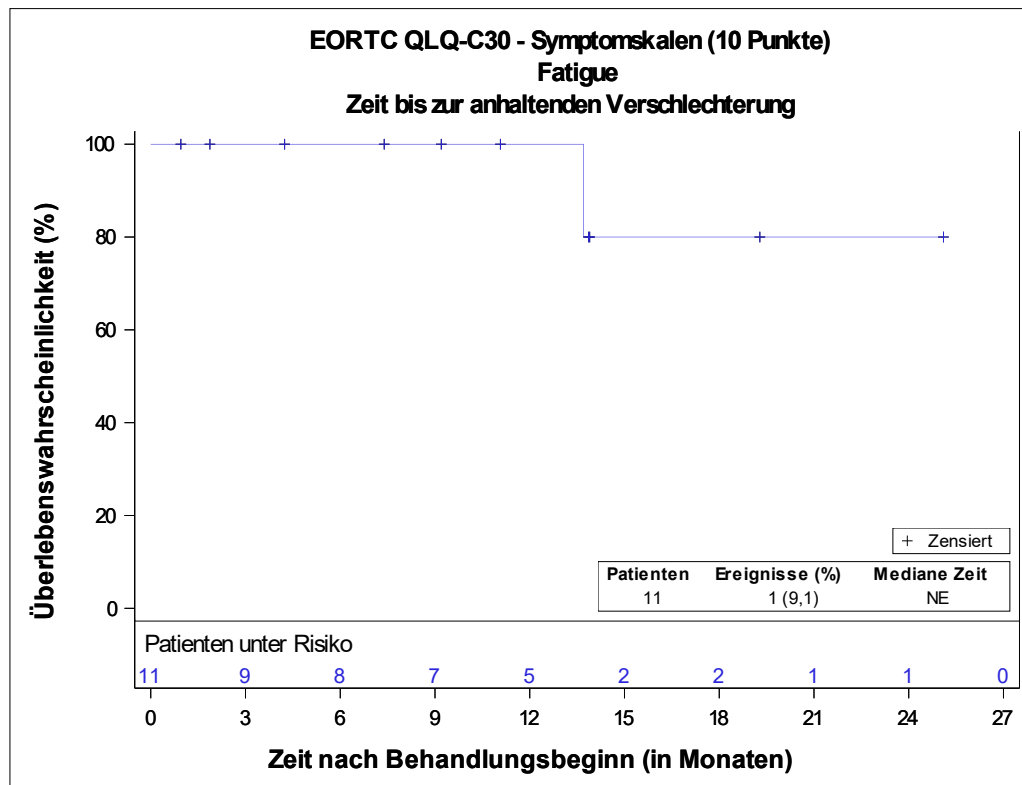
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 12: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbfa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 13: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (81,8)
Zensierte Patienten, n (%)	2 (18,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [0,95; 19,29]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

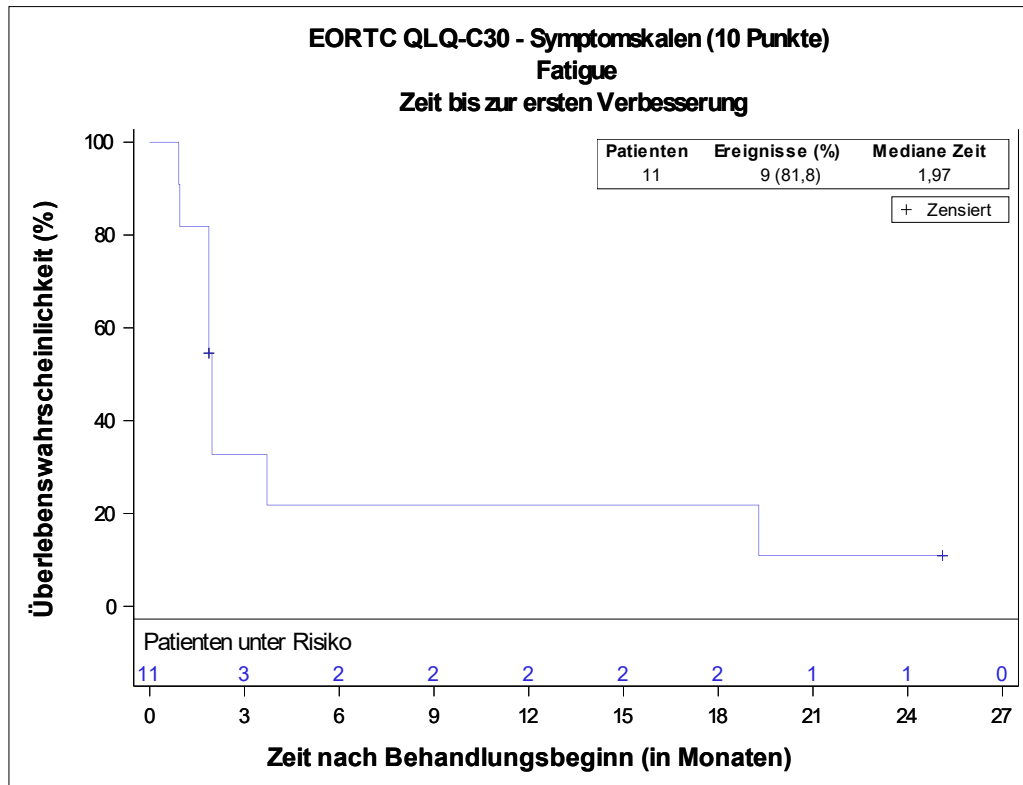
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstffa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 14: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

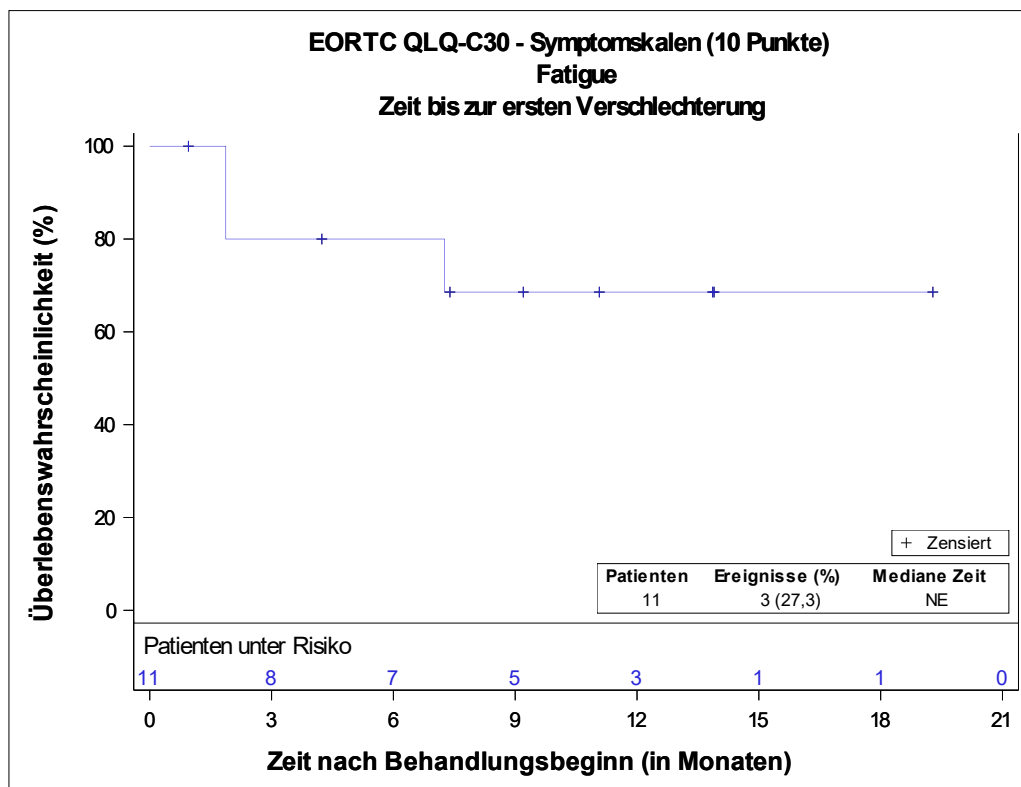
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfafa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 15: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbfa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 16: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Zyklus 11 Tag 1	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

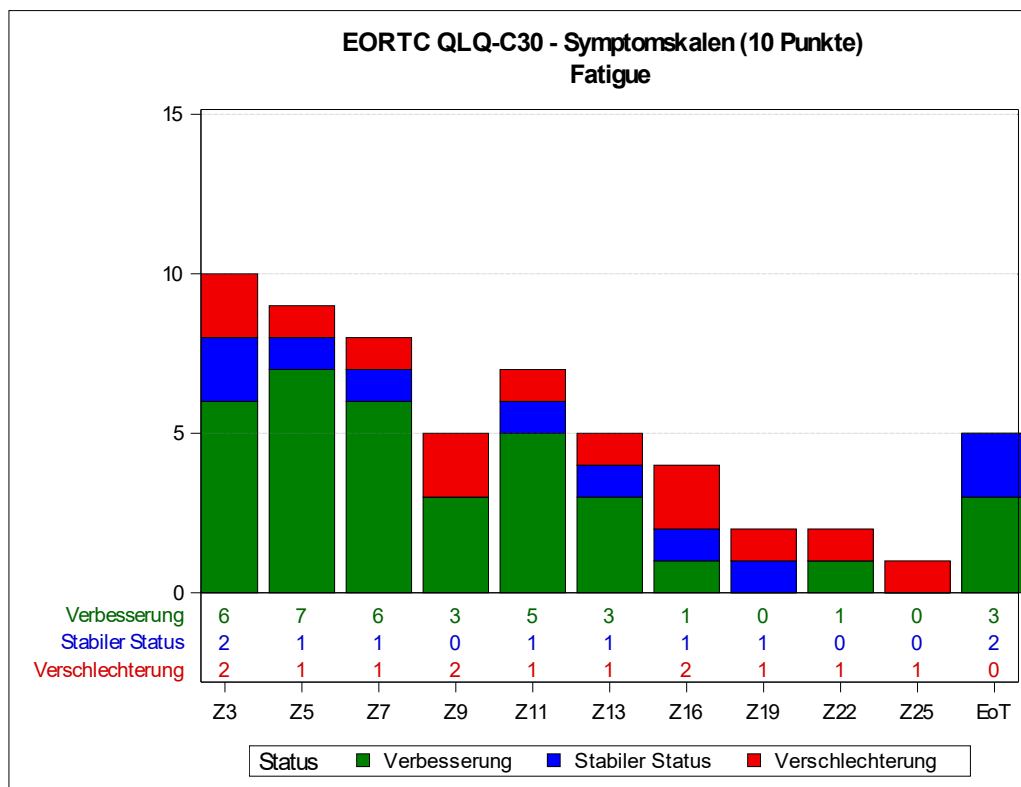
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfu_ch10p2_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 17: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 18: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	39,4 (26,93)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-14,98
[95%-KI] ^c	[-25,19, -4,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-22,19
[95%-KI] ^c	[-32,96, -11,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-21,62
[95%-KI] ^c	[-33,10, -10,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-14,86
[95%-KI] ^c	[-29,29, -0,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-14,06
[95%-KI] ^c	[-26,26, -1,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,42
[95%-KI] ^c	[-24,84, 4,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,06
[95%-KI] ^c	[-16,13, 16,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,34
[95%-KI] ^c	[-33,46, 12,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-21,45
[95%-KI] ^c	[-44,57, 1,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-26,16
[95%-KI] ^c	[-59,08, 6,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-17,09
[95%-KI] ^c	[-31,51, -2,67]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

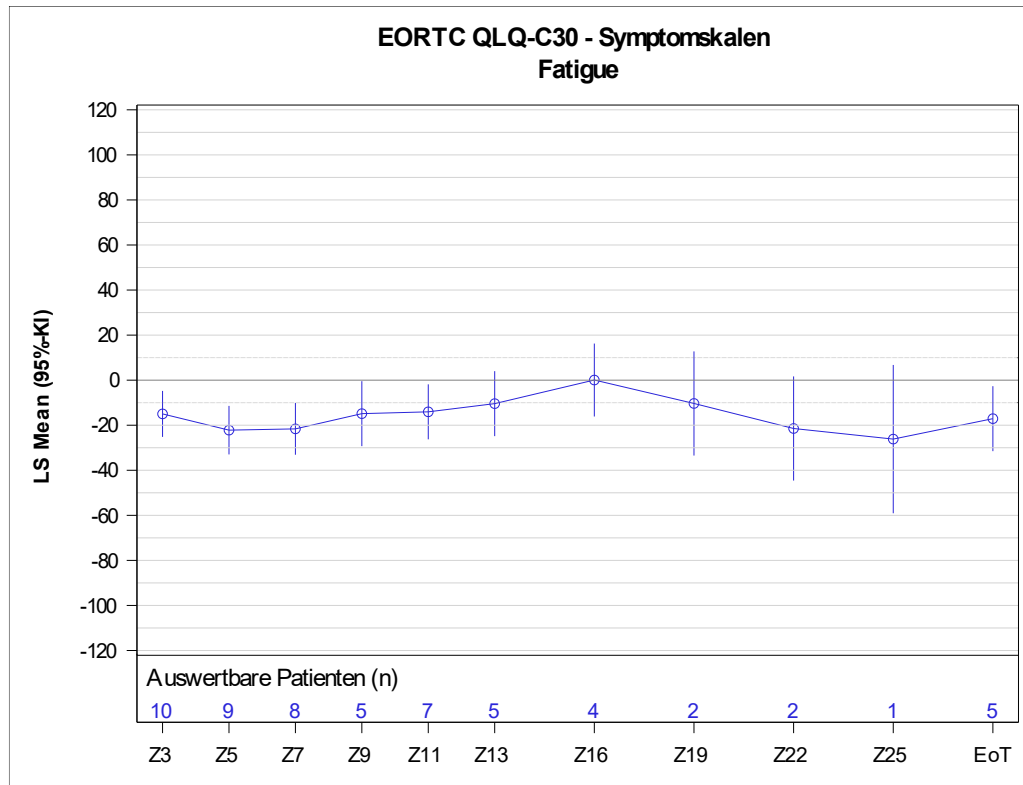
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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

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

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

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 20: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,92 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

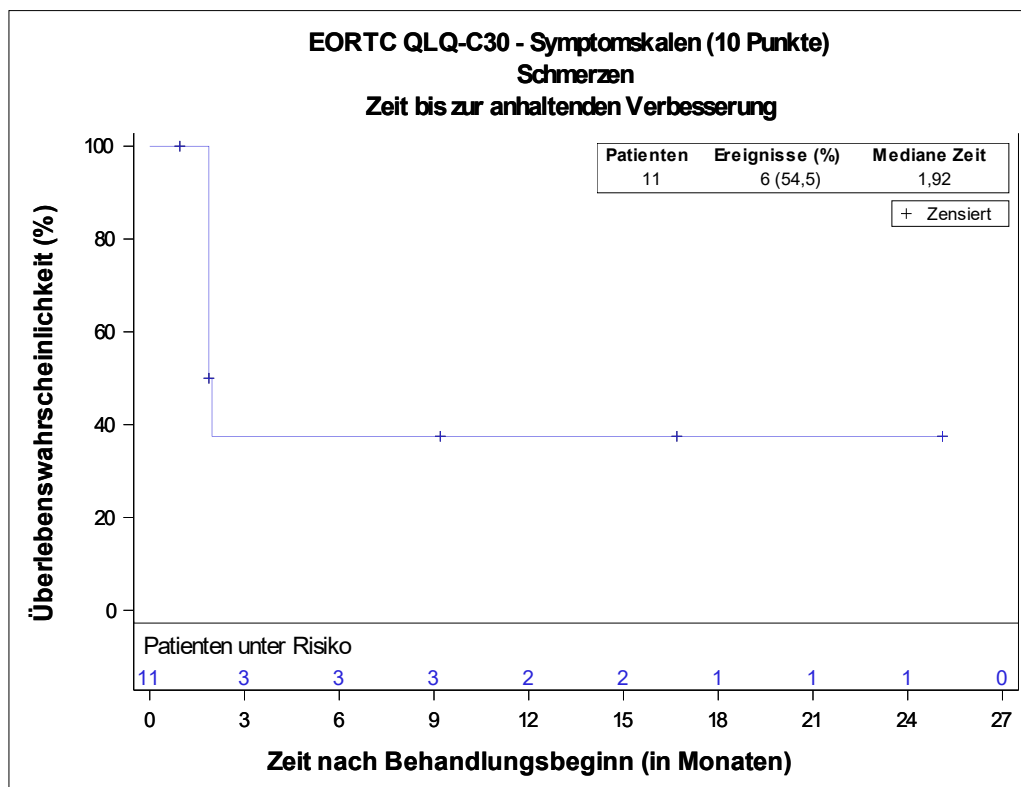
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 21: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

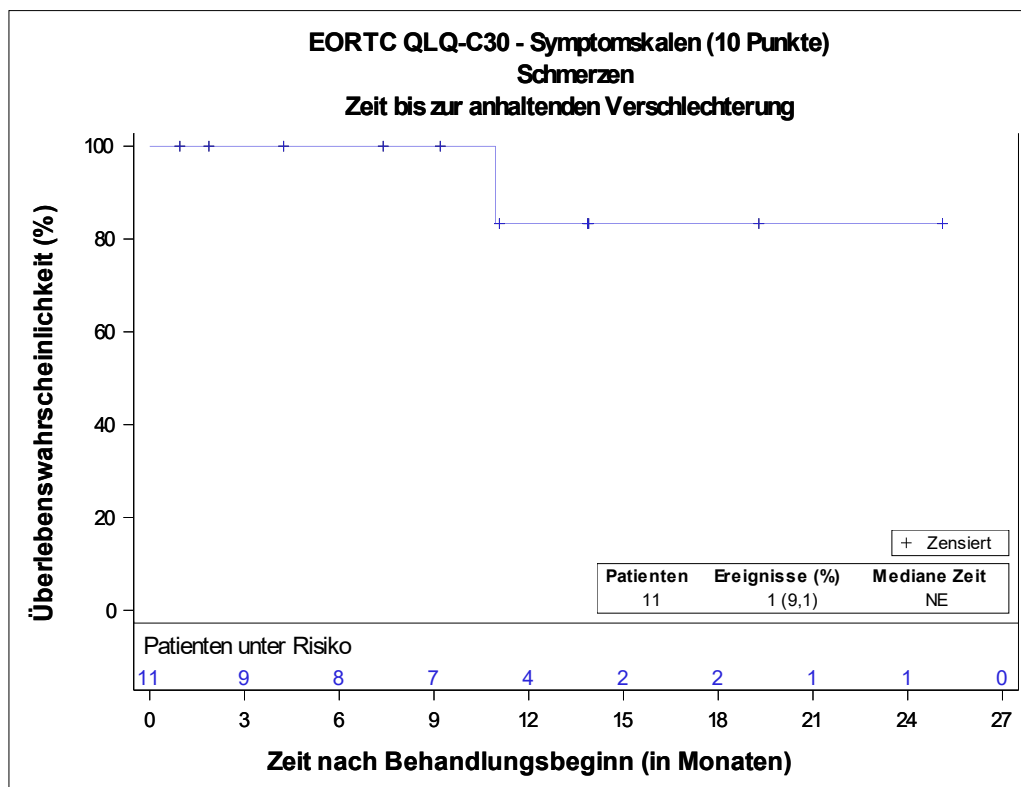
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 22: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbpa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 23: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

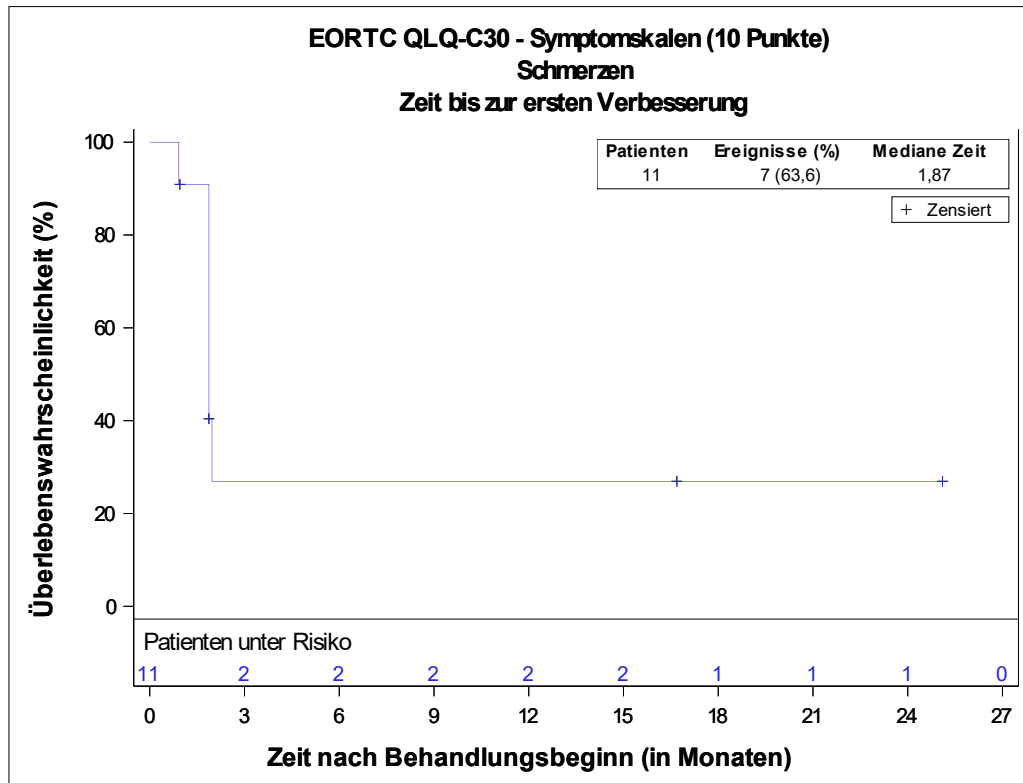
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 24: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

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

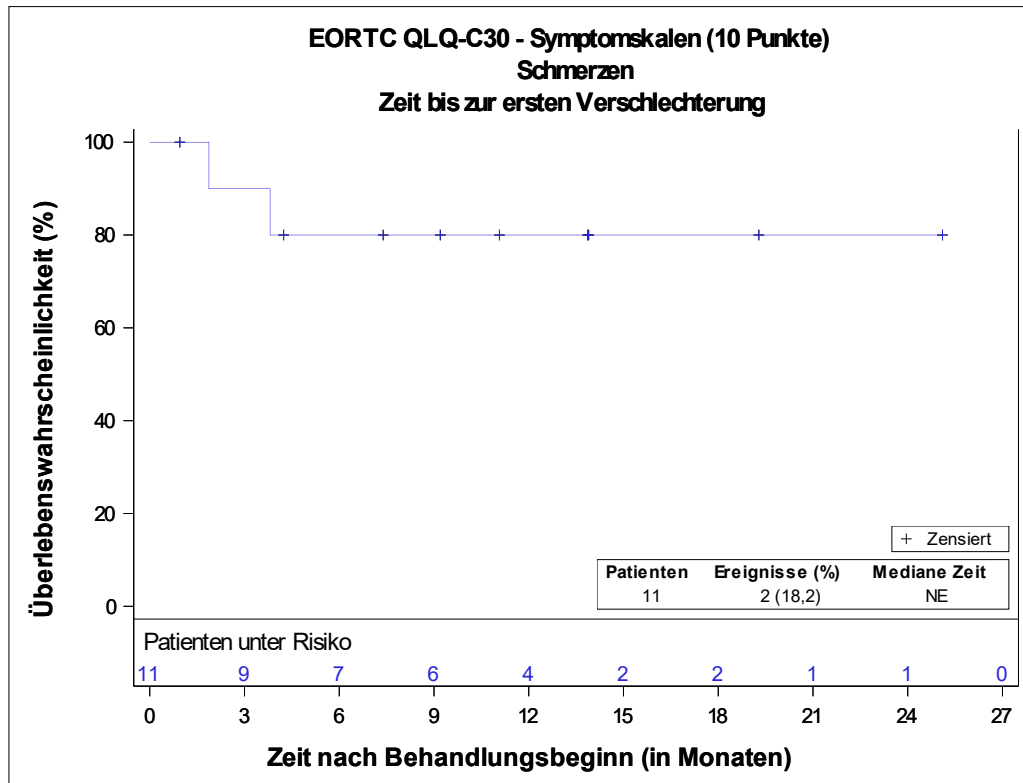
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 25: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbpa_10p_tasgp3_eff.rtf

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

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

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 26: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

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

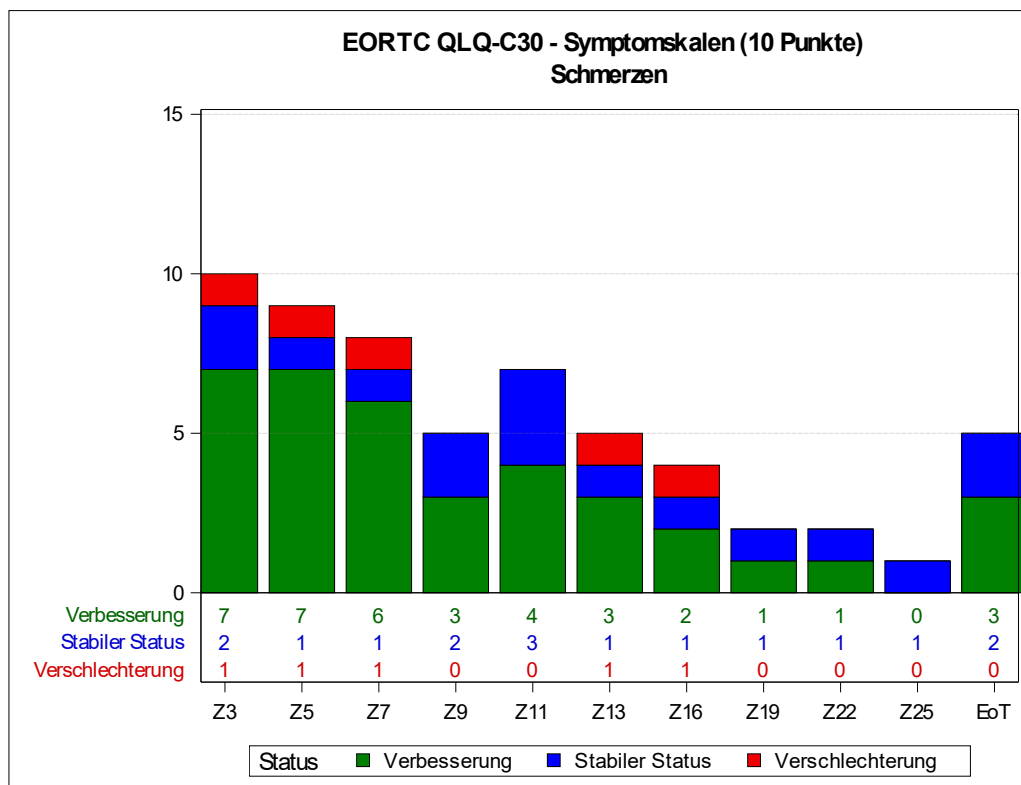
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspabc_10p_tasgp3_eff.rf

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

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 28: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	42,4 (38,27)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-29,68
[95%-KI] ^c	[-41,01, -18,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-32,23
[95%-KI] ^c	[-44,18, -20,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-37,50
[95%-KI] ^c	[-50,21, -24,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-38,98
[95%-KI] ^c	[-55,01, -22,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-27,50
[95%-KI] ^c	[-41,04, -13,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-22,32
[95%-KI] ^c	[-38,34, -6,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-23,60
[95%-KI] ^c	[-41,54, -5,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-11,97
[95%-KI] ^c	[-37,31, 13,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-28,63
[95%-KI] ^c	[-53,97, -3,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-36,58
[95%-KI] ^c	[-72,89, -0,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-37,05
[95%-KI] ^c	[-53,08, -21,02]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

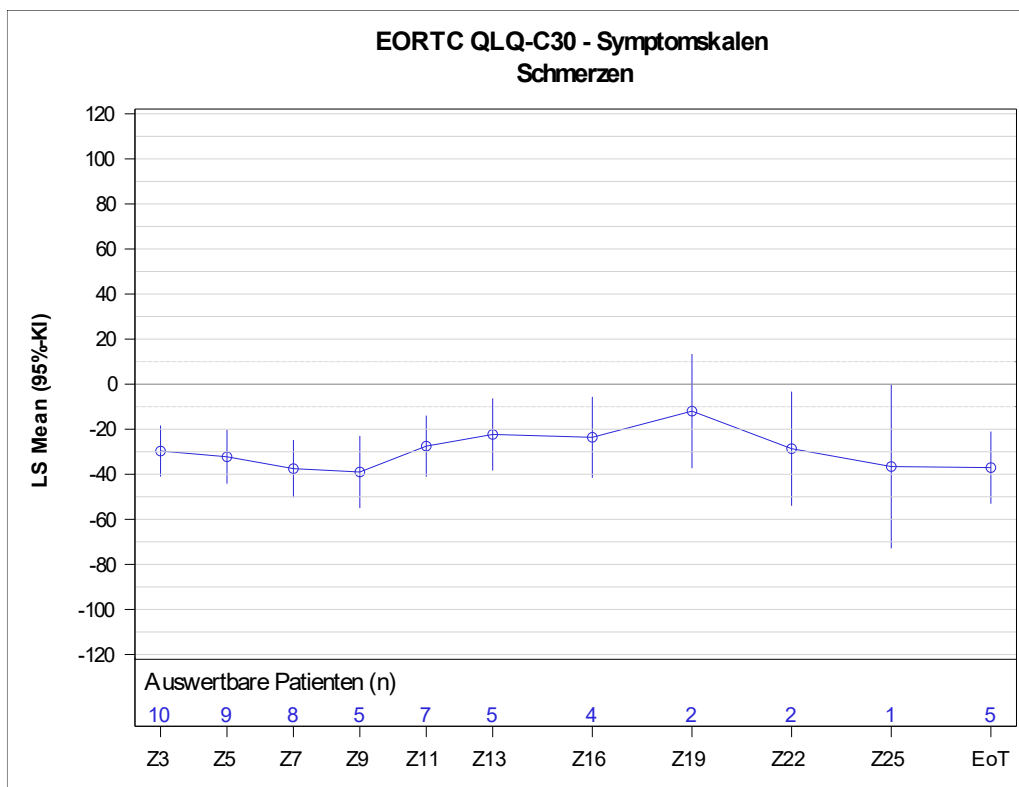
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 30: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

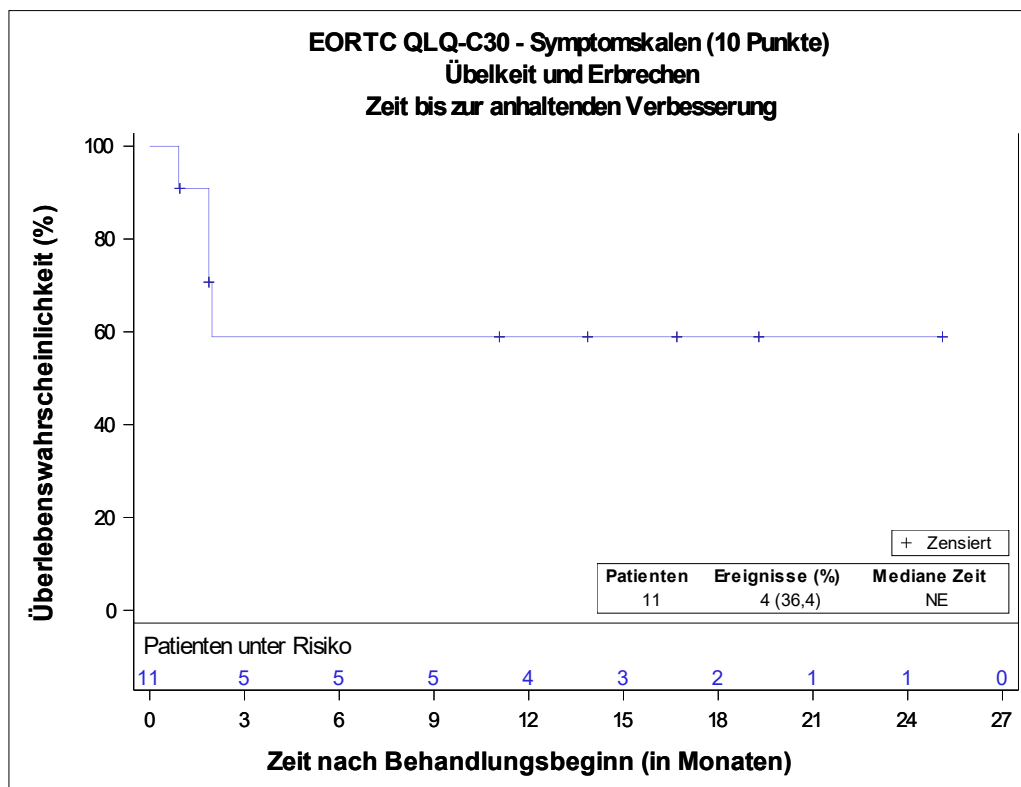
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 31: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

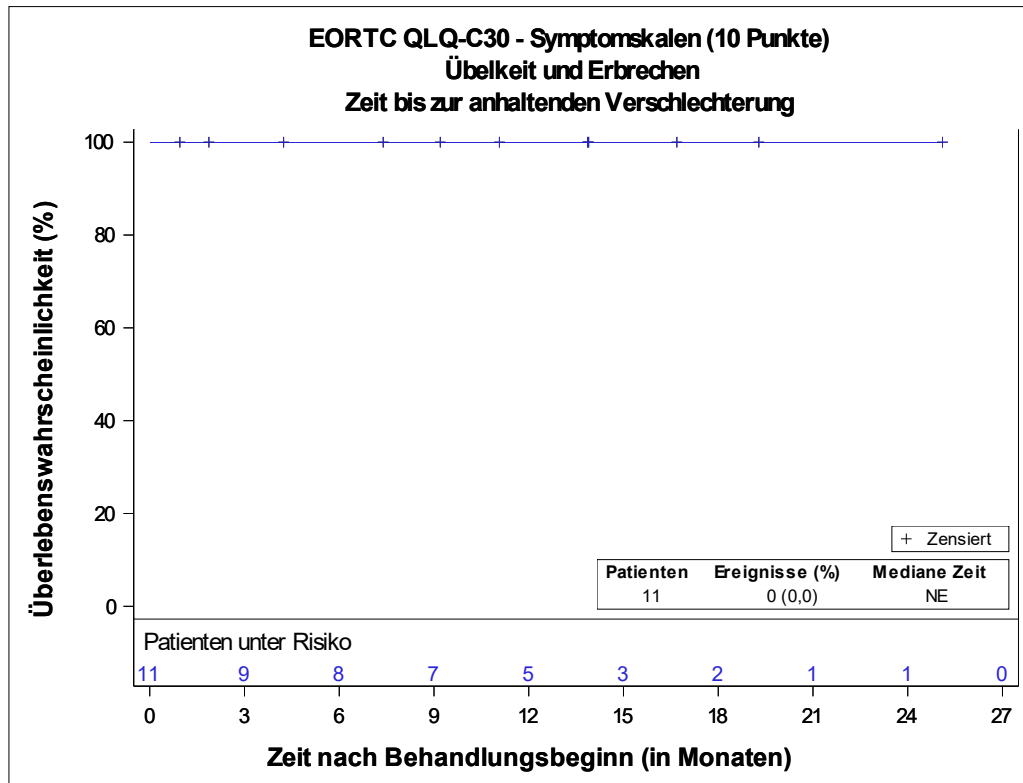
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 32: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

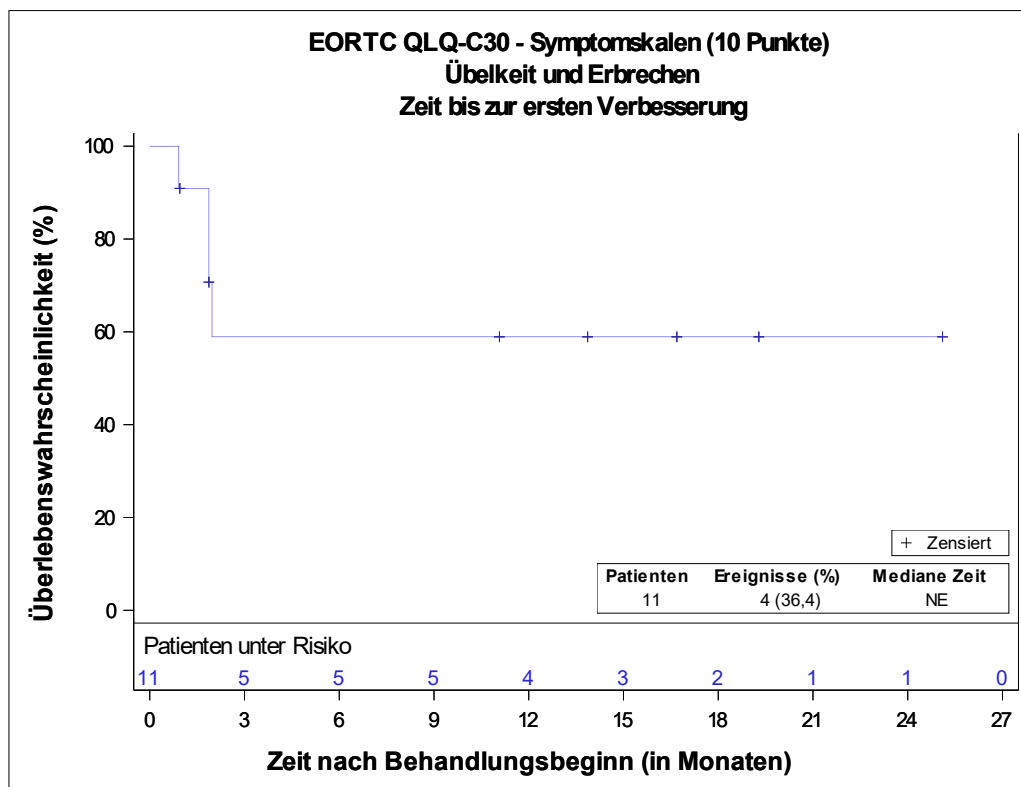
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 33: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfnv_10p_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 34: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

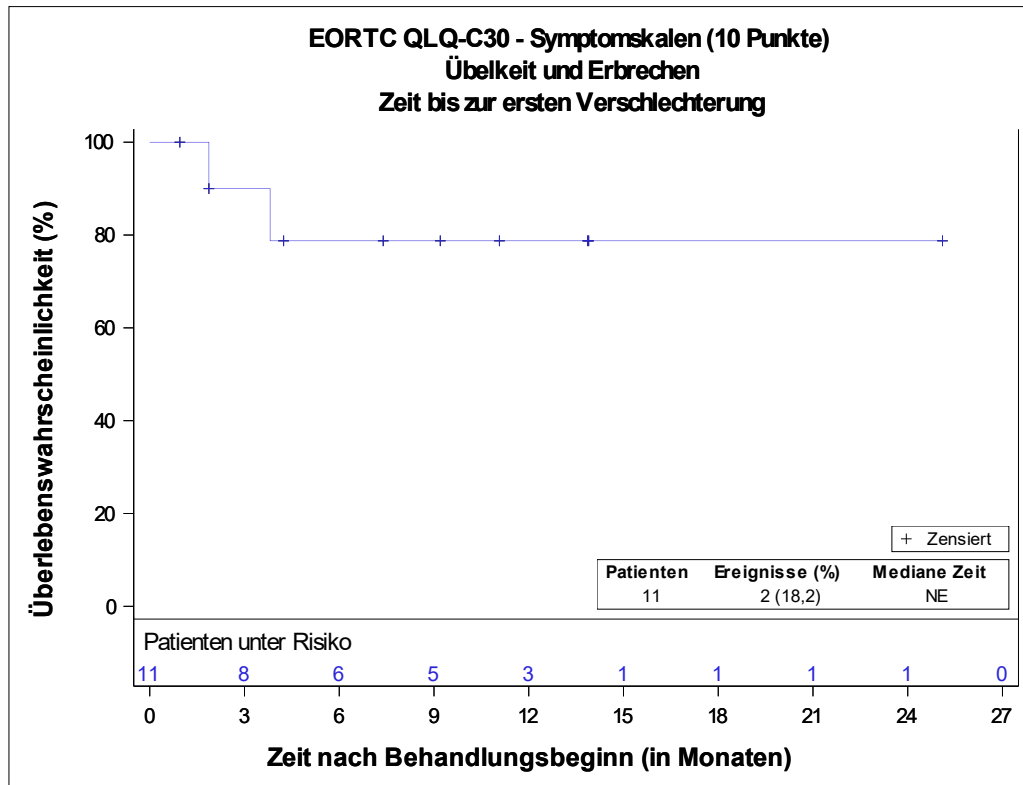
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfanv_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 35: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbtnv_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 36: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

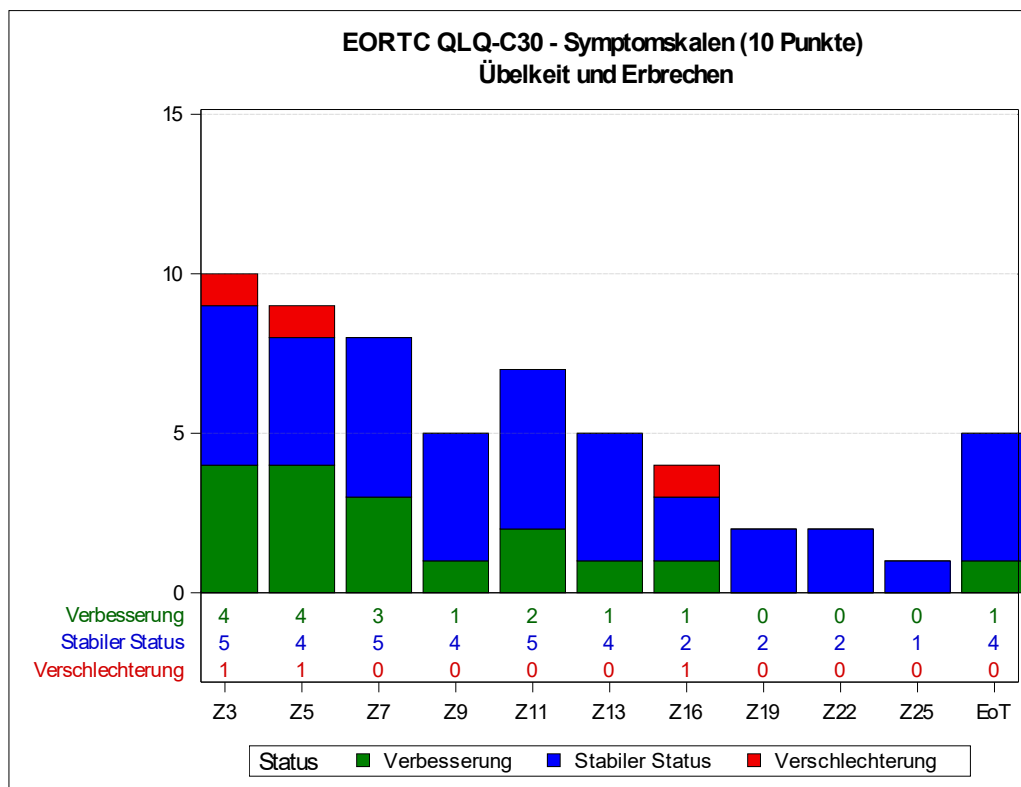
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 37: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 38: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	10,6 (17,12)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-8,35
[95%-KI] ^c	[-12,87, -3,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-6,29
[95%-KI] ^c	[-11,06, -1,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-10,00
[95%-KI] ^c	[-15,06, -4,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,06
[95%-KI] ^c	[-16,44, -3,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-10,02
[95%-KI] ^c	[-15,42, -4,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,73
[95%-KI] ^c	[-13,11, -0,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,67
[95%-KI] ^c	[-8,81, 5,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,28
[95%-KI] ^c	[-20,44, -0,12]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,28
[95%-KI] ^c	[-20,44, -0,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-10,28
[95%-KI] ^c	[-24,61, 4,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,21
[95%-KI] ^c	[-16,64, -3,78]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

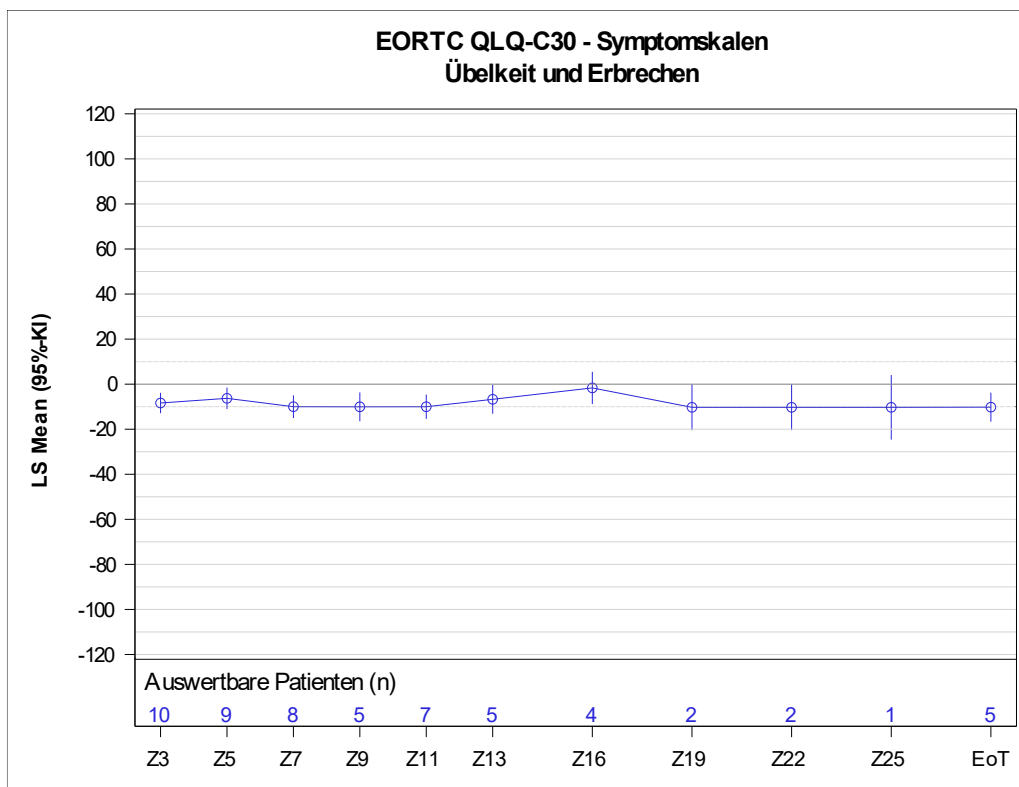
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvrm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 39: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 40: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,26; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

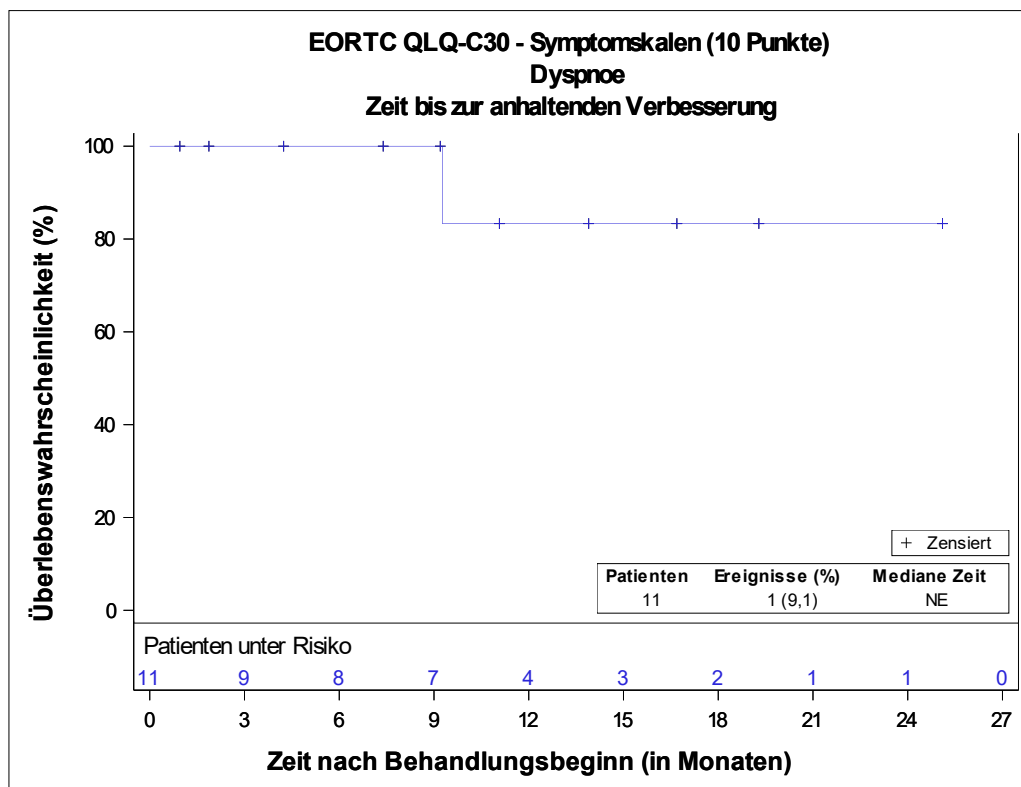
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 41: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

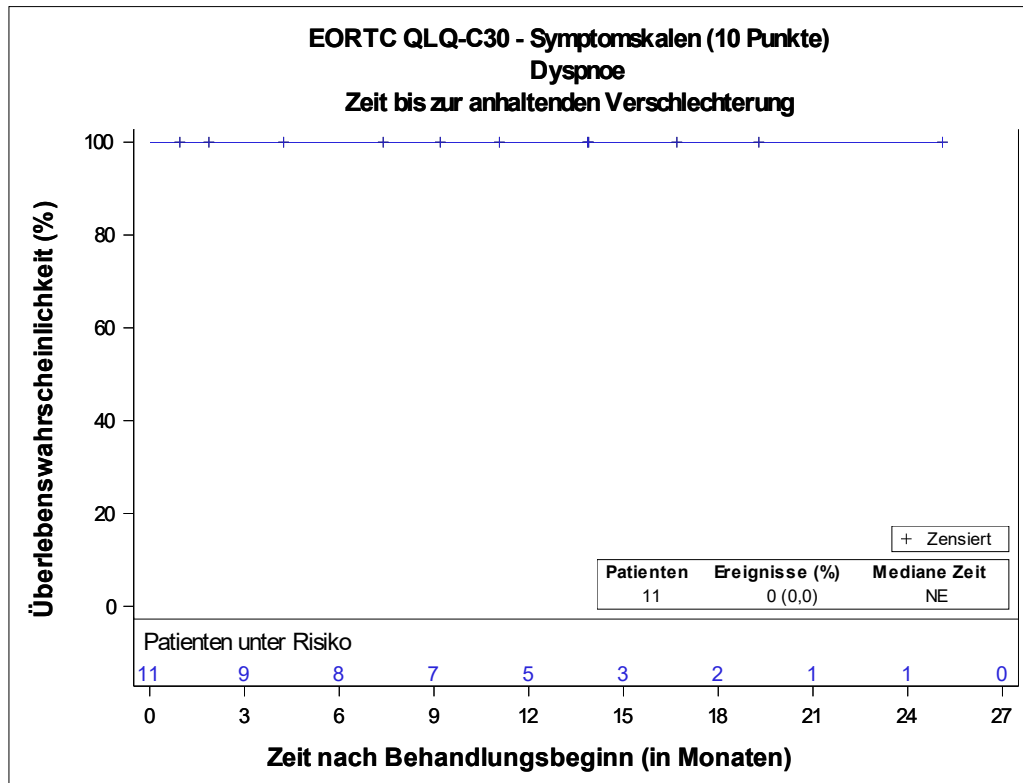
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 42: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

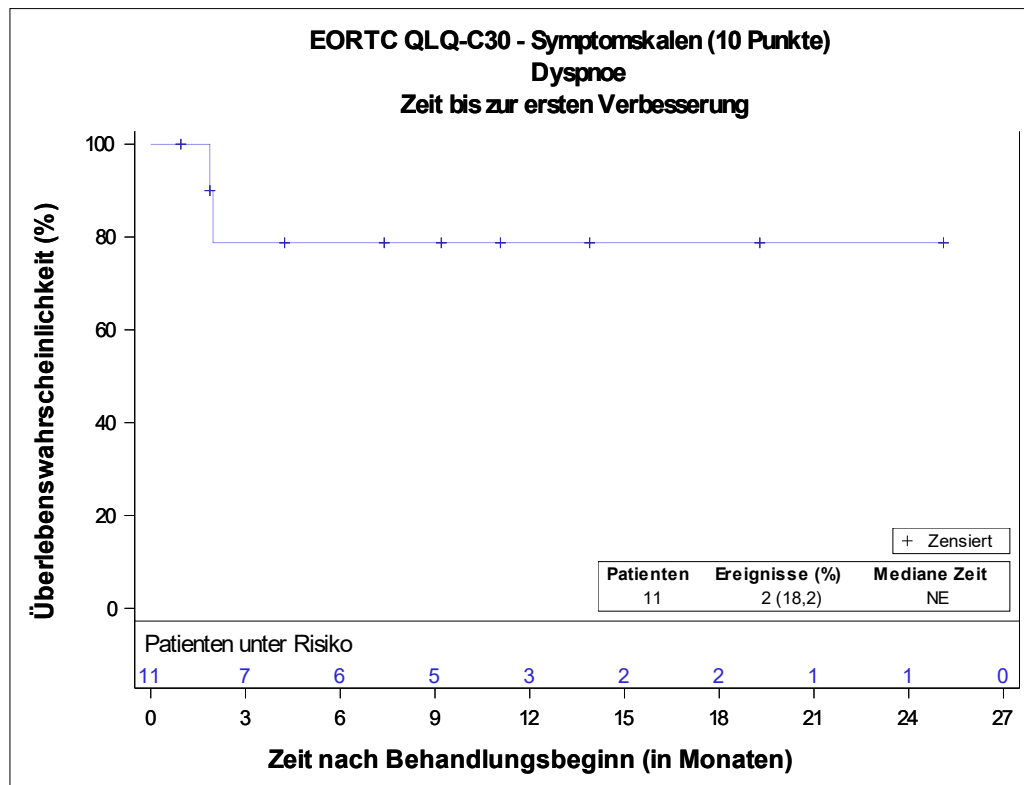
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 43: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 44: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

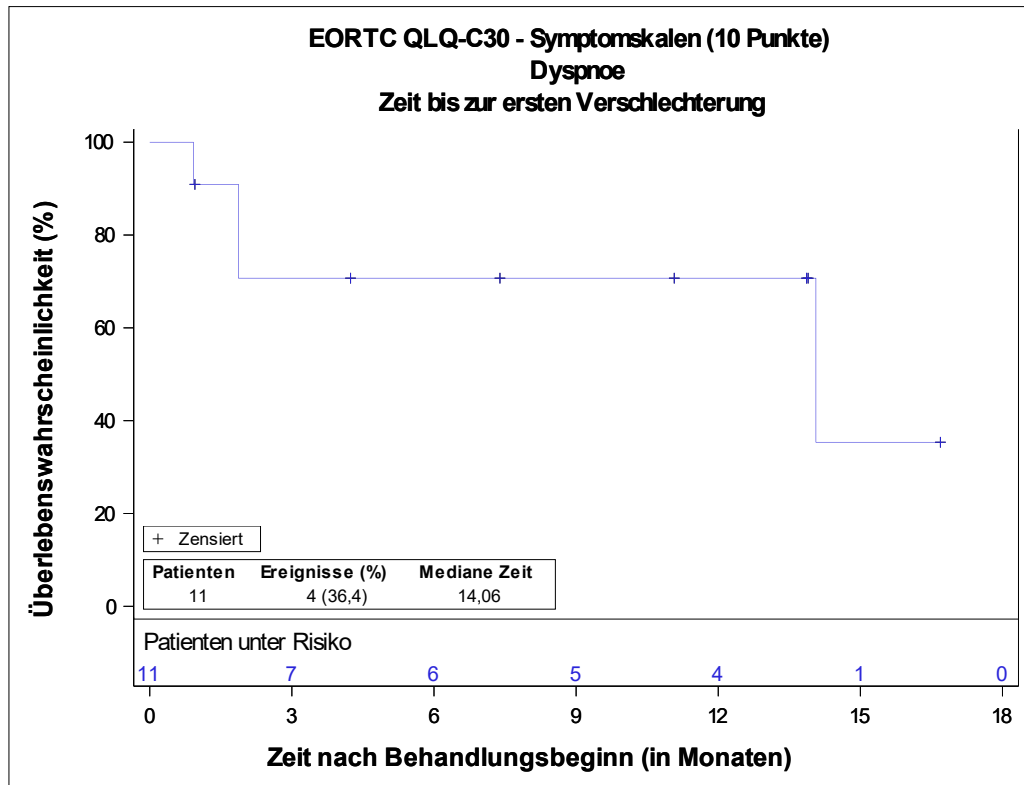
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 45: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 46: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

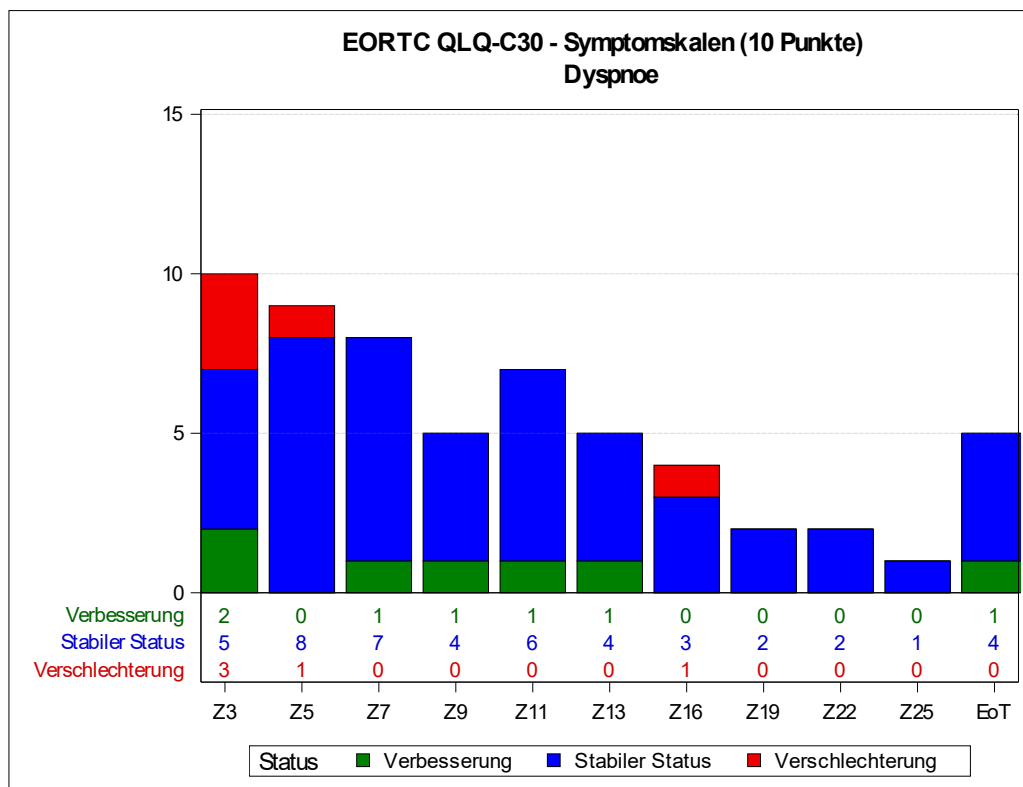
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_y_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 47: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdyc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 48: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	9,1 (15,57)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	7,26
[95%-KI] ^c	[-3,39, 17,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,18
[95%-KI] ^c	[-8,04, 14,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-4,29
[95%-KI] ^c	[-16,19, 7,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,64
[95%-KI] ^c	[-19,76, 10,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,37
[95%-KI] ^c	[-17,09, 8,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,64
[95%-KI] ^c	[-19,76, 10,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,21
[95%-KI] ^c	[-8,61, 25,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,71
[95%-KI] ^c	[-27,66, 20,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,71
[95%-KI] ^c	[-27,66, 20,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-3,71
[95%-KI] ^c	[-37,47, 30,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,51
[95%-KI] ^c	[-22,57, 7,55]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

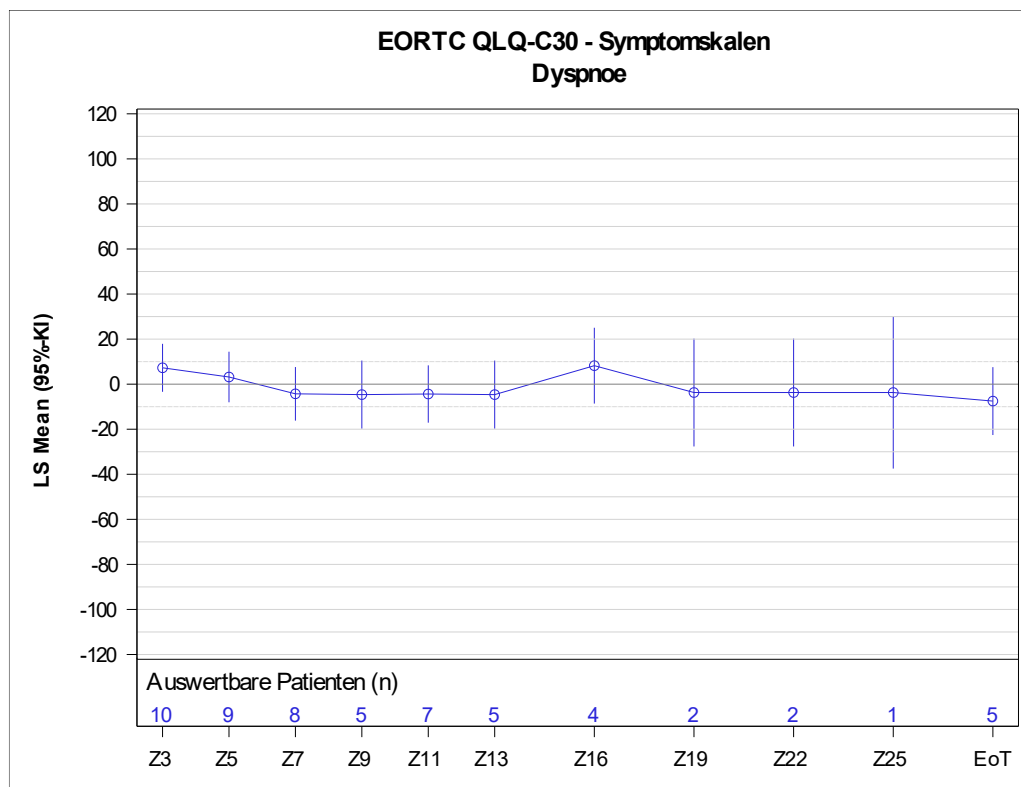
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdym_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 49: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdylp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 50: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,70; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

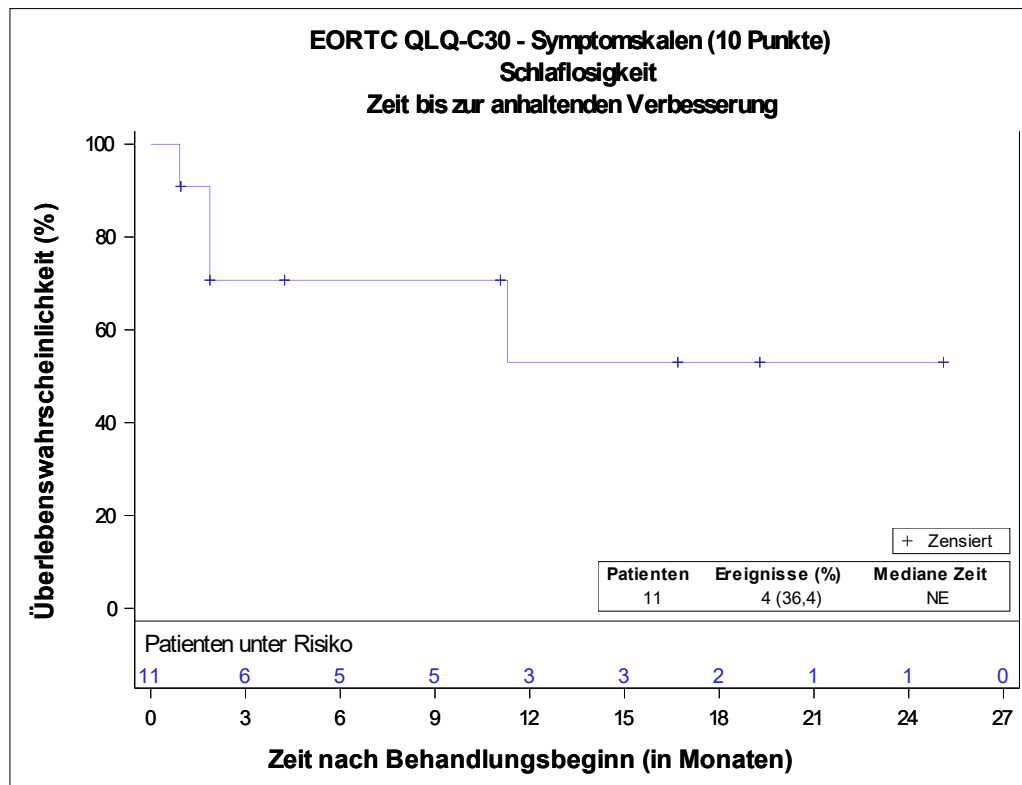
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 51: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

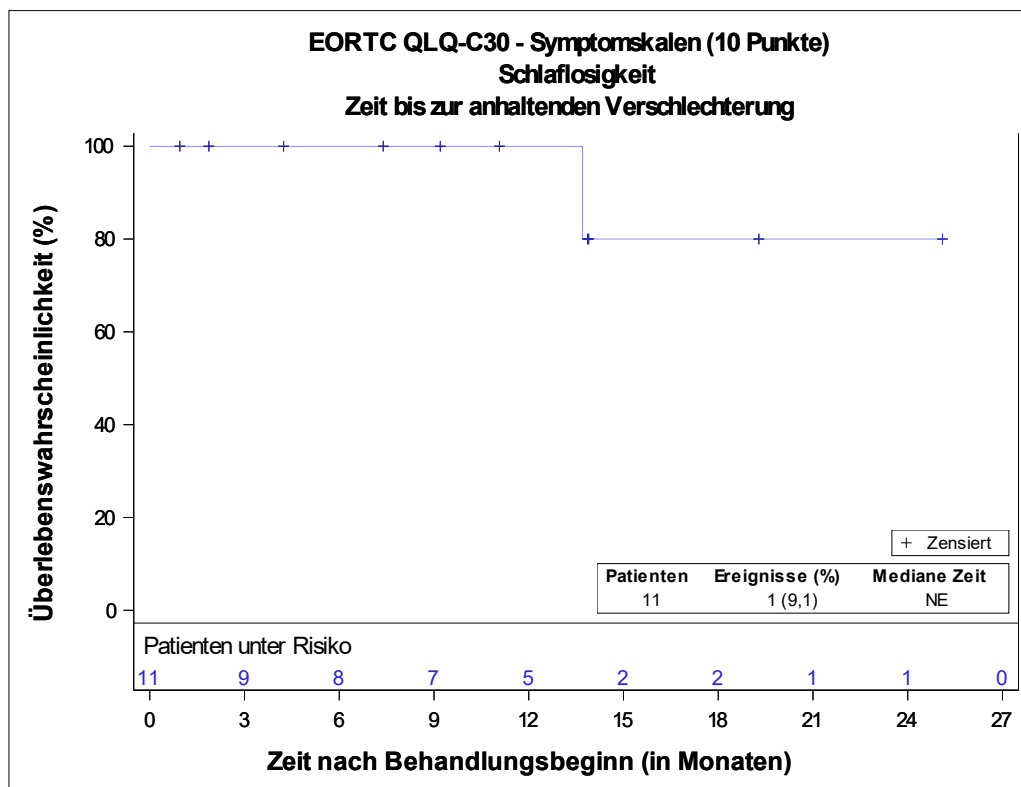
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdasl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 52: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbsl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 53: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [4,24; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

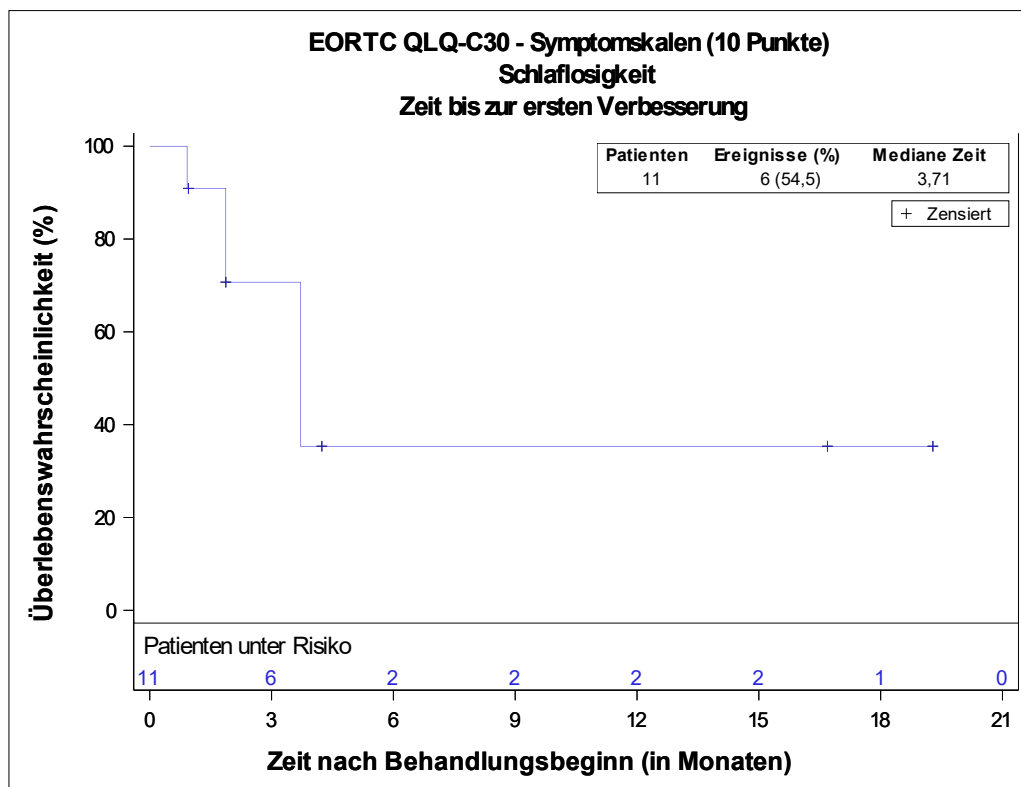
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfsl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 54: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

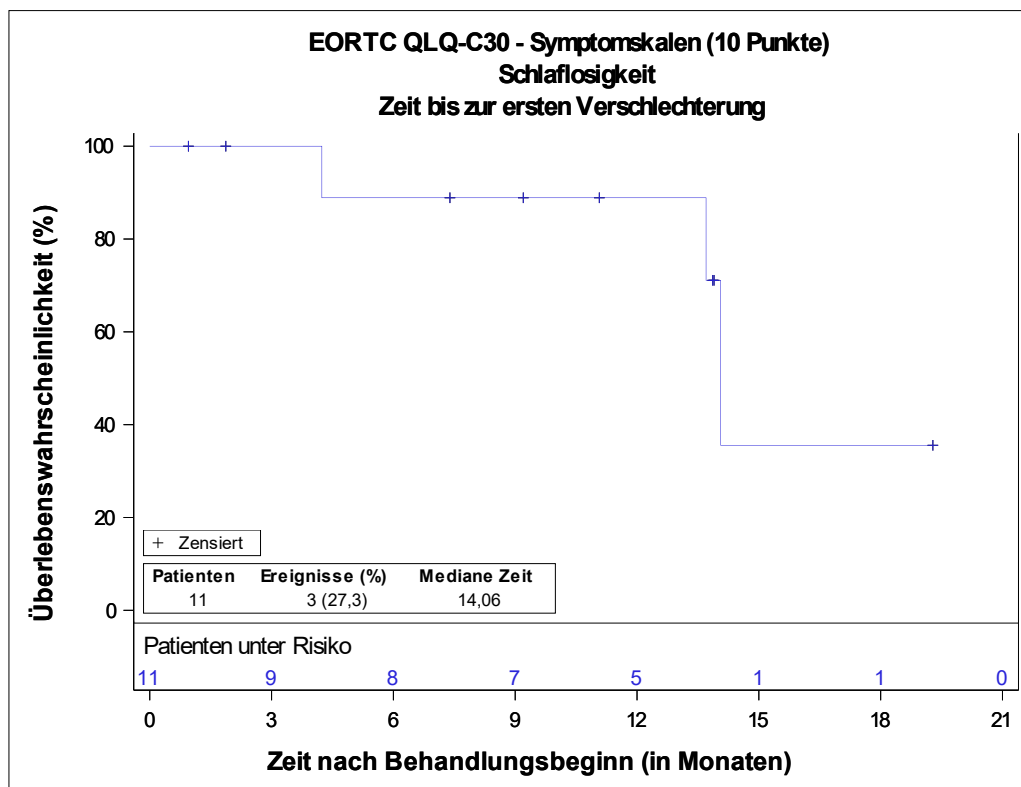
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 55: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 56: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	3 (30,0)	7 (70,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

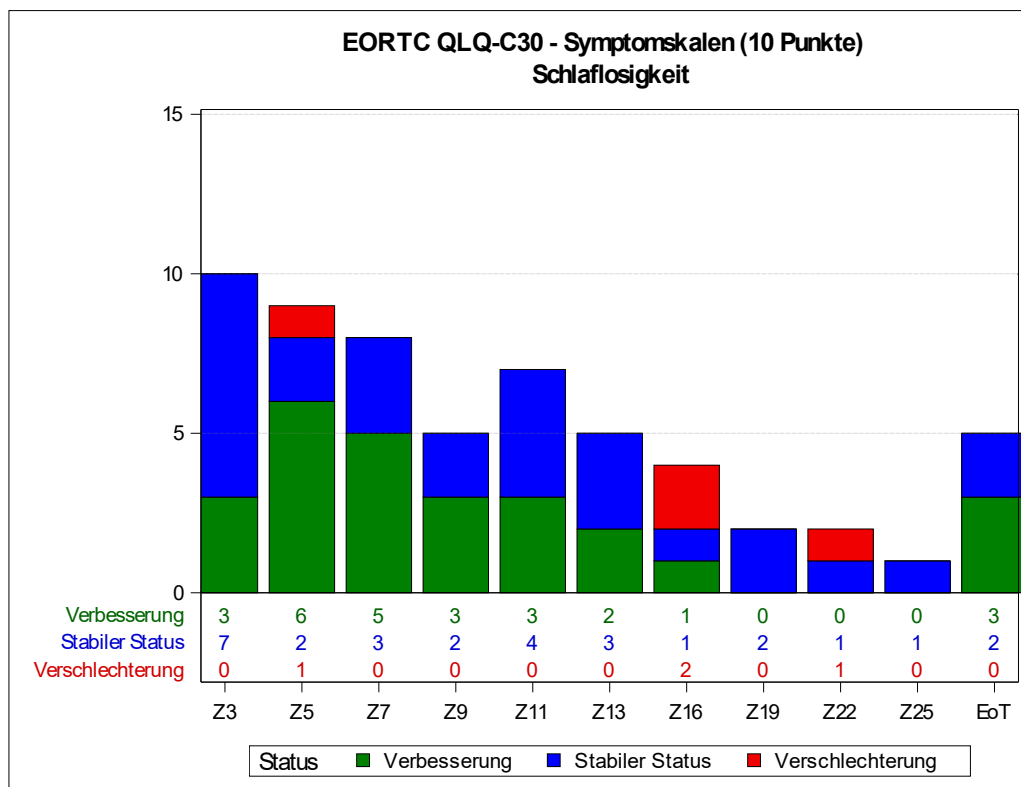
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 57: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslbc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 58: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	30,3 (34,82)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-18,17
[95%-KI] ^c	[-30,47, -5,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-24,20
[95%-KI] ^c	[-37,17, -11,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-31,75
[95%-KI] ^c	[-45,54, -17,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-29,03
[95%-KI] ^c	[-46,44, -11,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-25,93
[95%-KI] ^c	[-40,63, -11,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-28,17
[95%-KI] ^c	[-45,56, -10,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,66
[95%-KI] ^c	[-19,02, 20,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,01
[95%-KI] ^c	[-43,67, 11,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	0,66
[95%-KI] ^c	[-27,00, 28,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,50
[95%-KI] ^c	[-40,38, 37,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-23,23
[95%-KI] ^c	[-40,72, -5,74]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

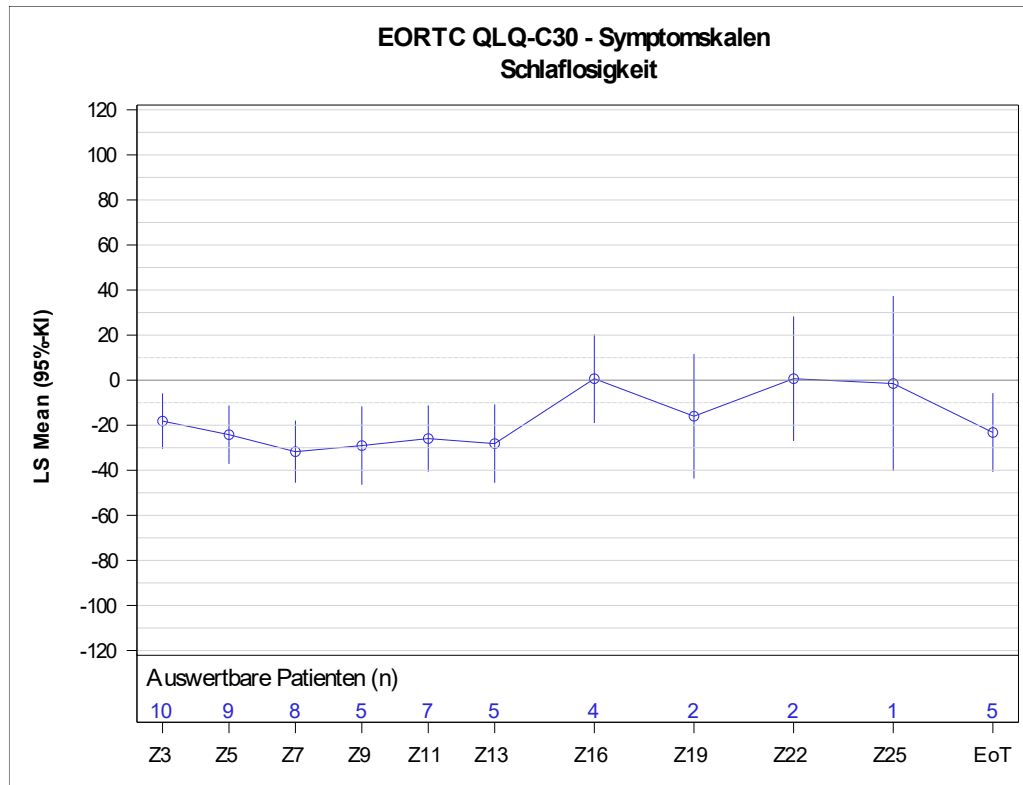
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssrm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 59: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqssllp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 60: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (81,8)
Zensierte Patienten, n (%)	2 (18,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; 1,97]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

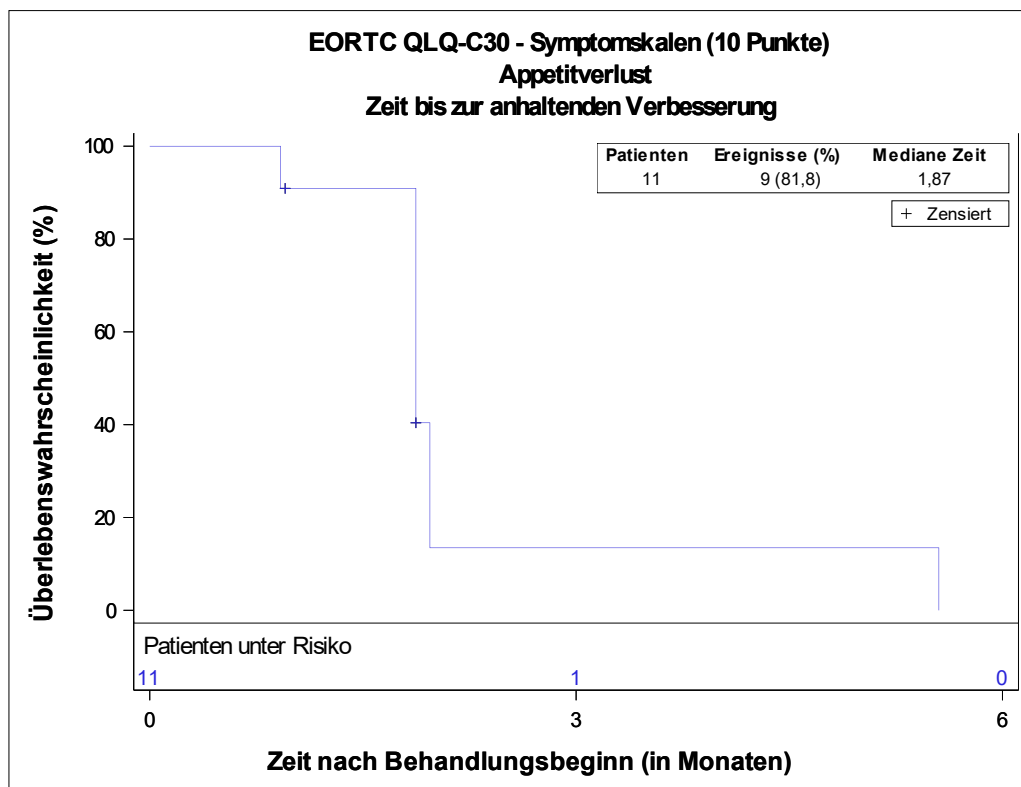
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 61: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

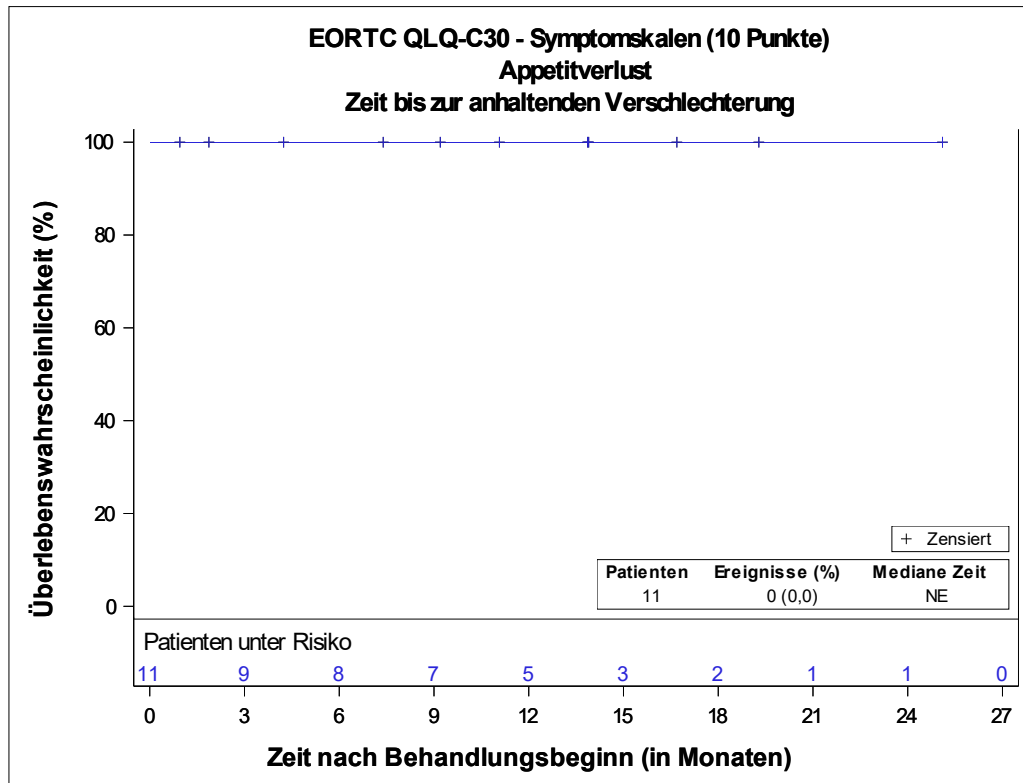
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 62: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbap_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 63: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr		
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)		
Appetitverlust		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (81,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	2 (18,2)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; 1,97]	
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	0	
Zensierte Patienten, n (%)	11 (100,0)	
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

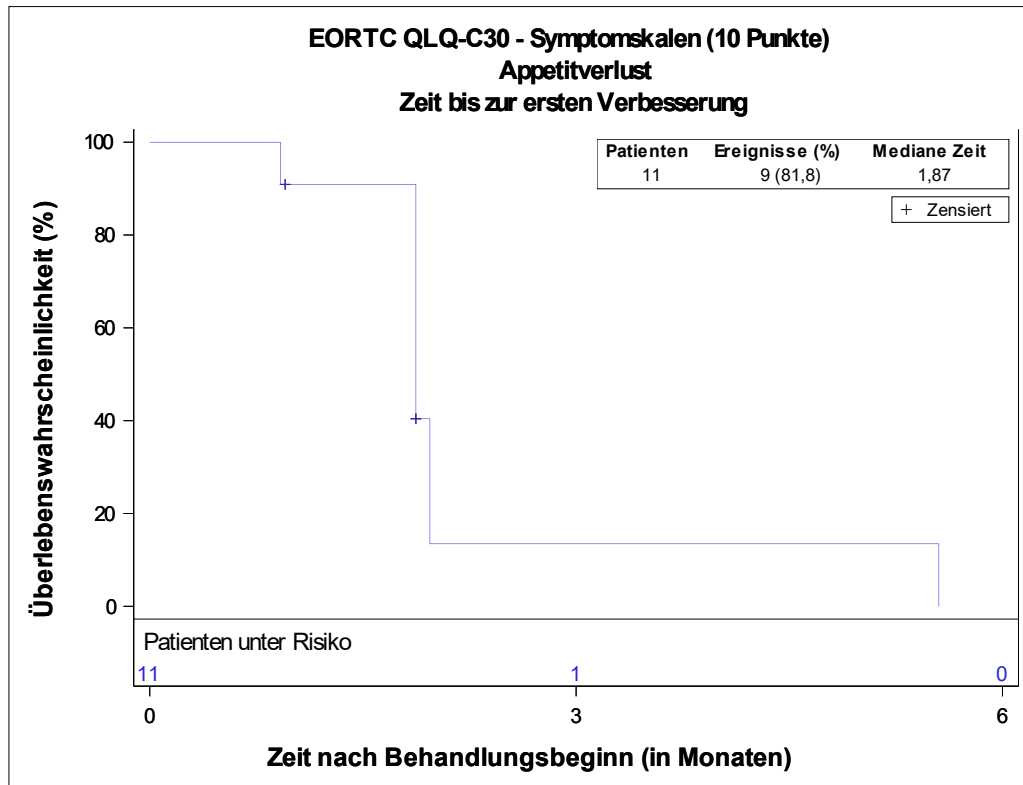
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 64: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

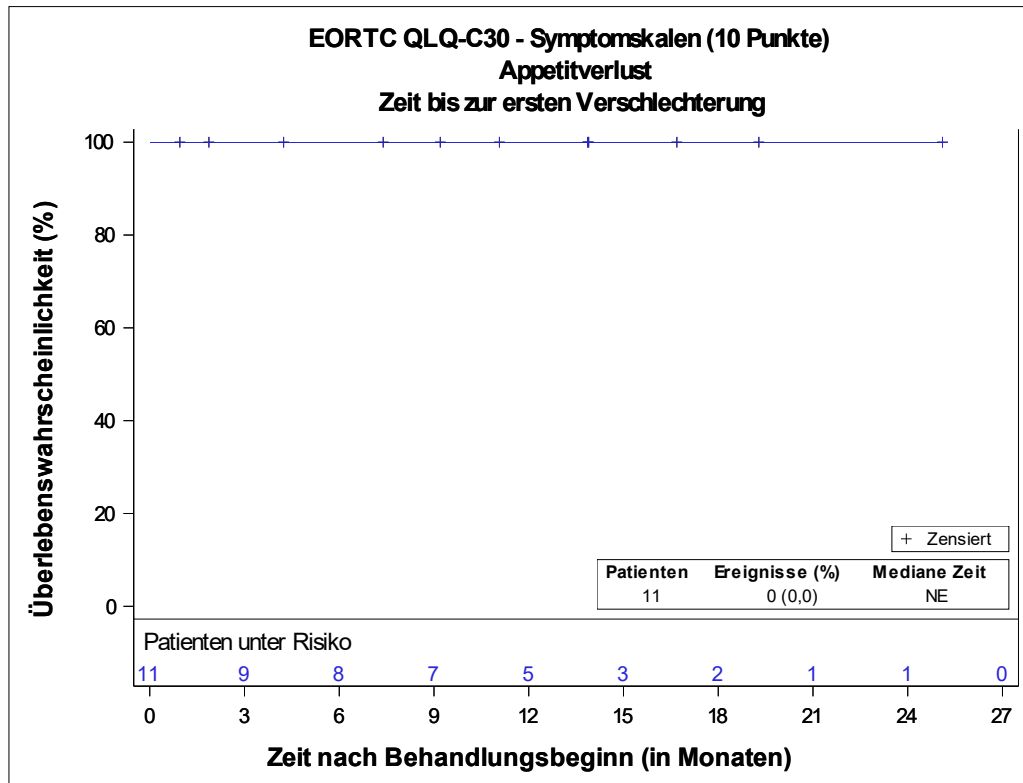
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttfaap_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 65: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 66: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (100,0)	0 (0,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

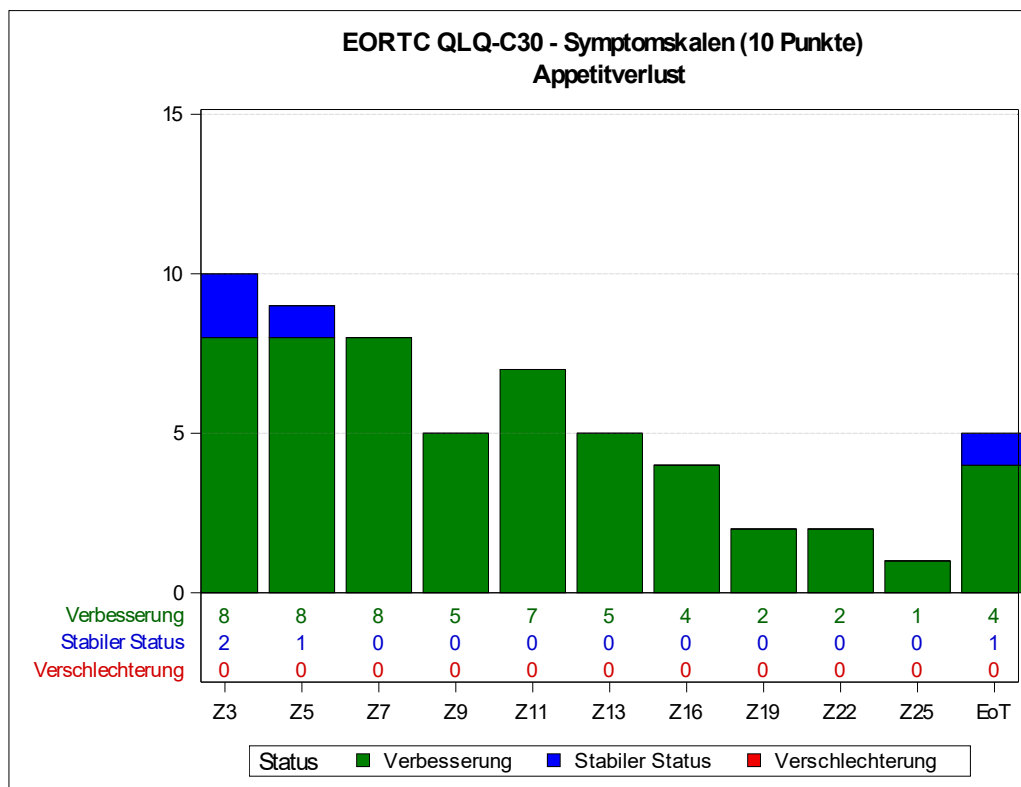
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 67: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 68: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	51,5 (34,52)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-50,33
[95%-KI] ^c	[-56,51, -44,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-56,65
[95%-KI] ^c	[-63,17, -50,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-60,38
[95%-KI] ^c	[-67,31, -53,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-60,38
[95%-KI] ^c	[-69,13, -51,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-55,59
[95%-KI] ^c	[-62,97, -48,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-60,31
[95%-KI] ^c	[-69,07, -51,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-60,29
[95%-KI] ^c	[-70,12, -50,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-60,29
[95%-KI] ^c	[-74,14, -46,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-60,29
[95%-KI] ^c	[-74,14, -46,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-60,38
[95%-KI] ^c	[-79,91, -40,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-60,38
[95%-KI] ^c	[-69,13, -51,62]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

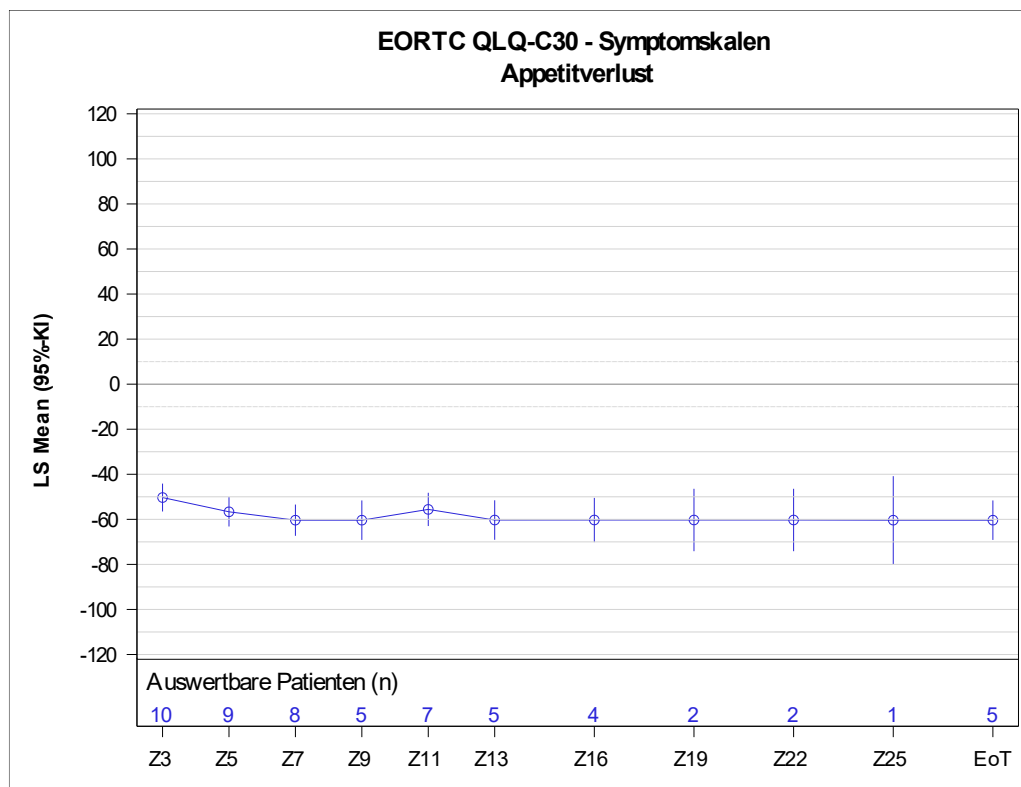
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 69: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapl_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 70: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,68 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

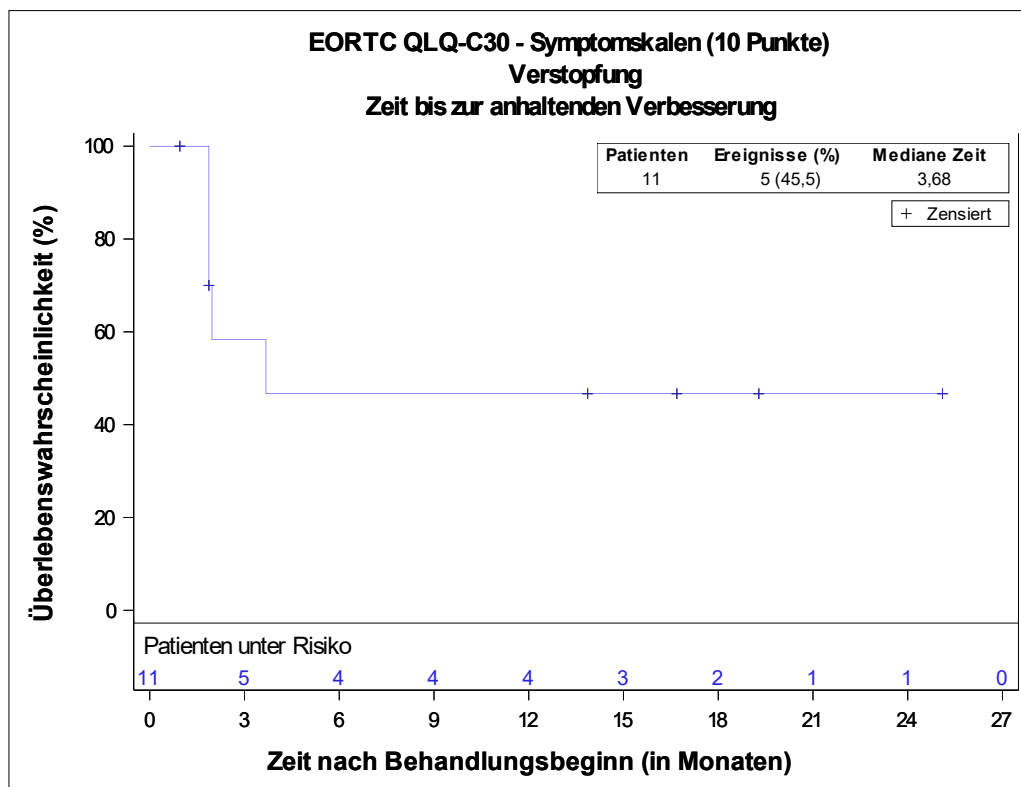
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 71: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

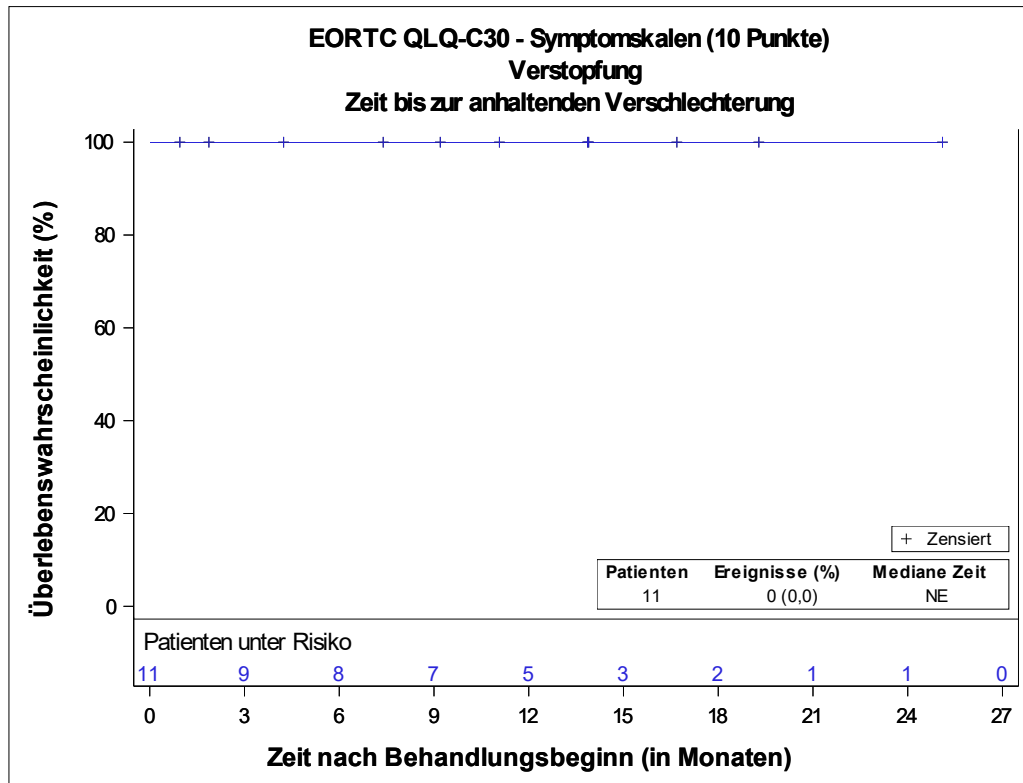
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbco_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 73: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

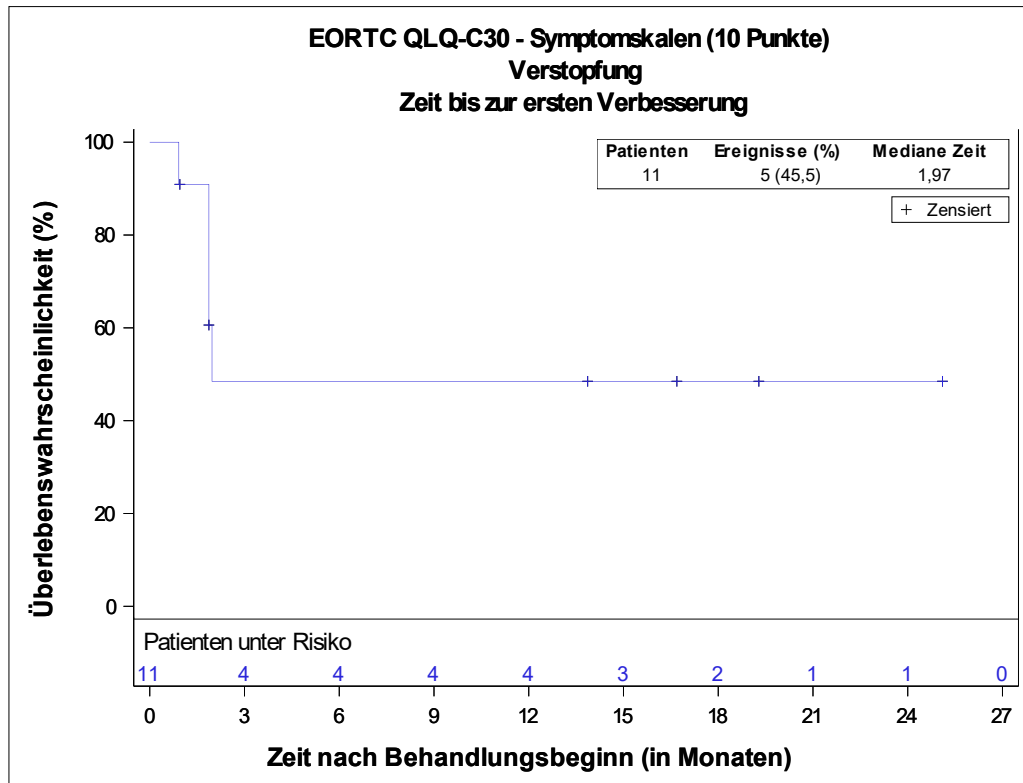
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 74: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

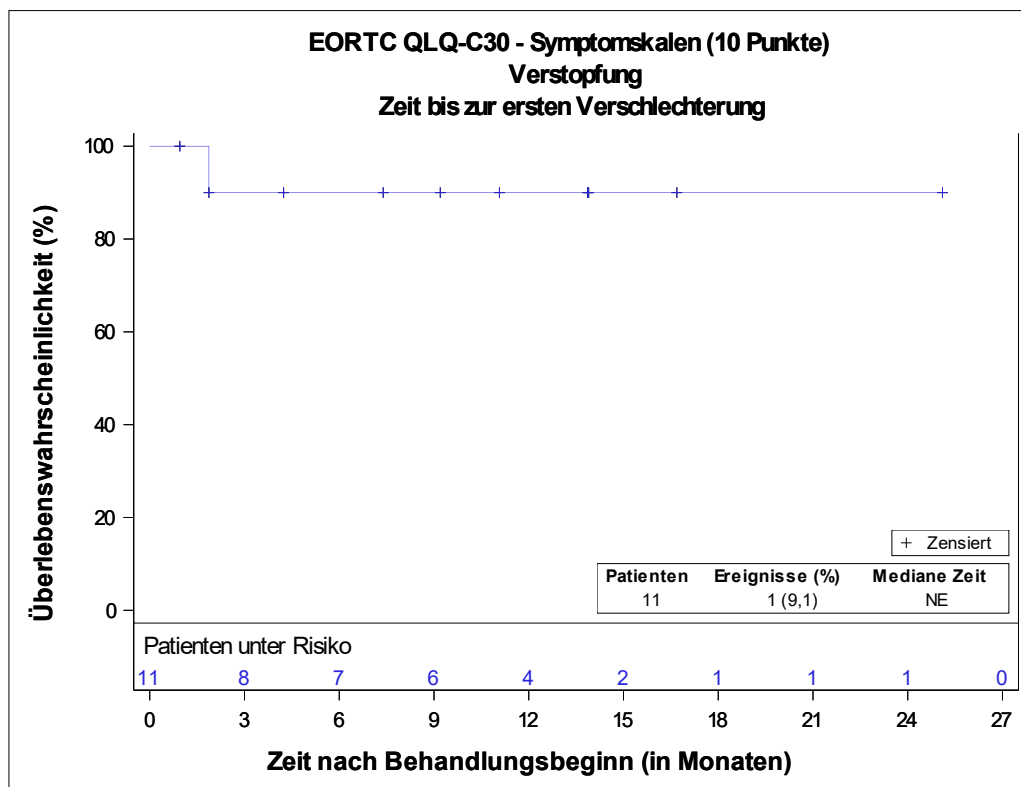
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 75: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbc0_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 76: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

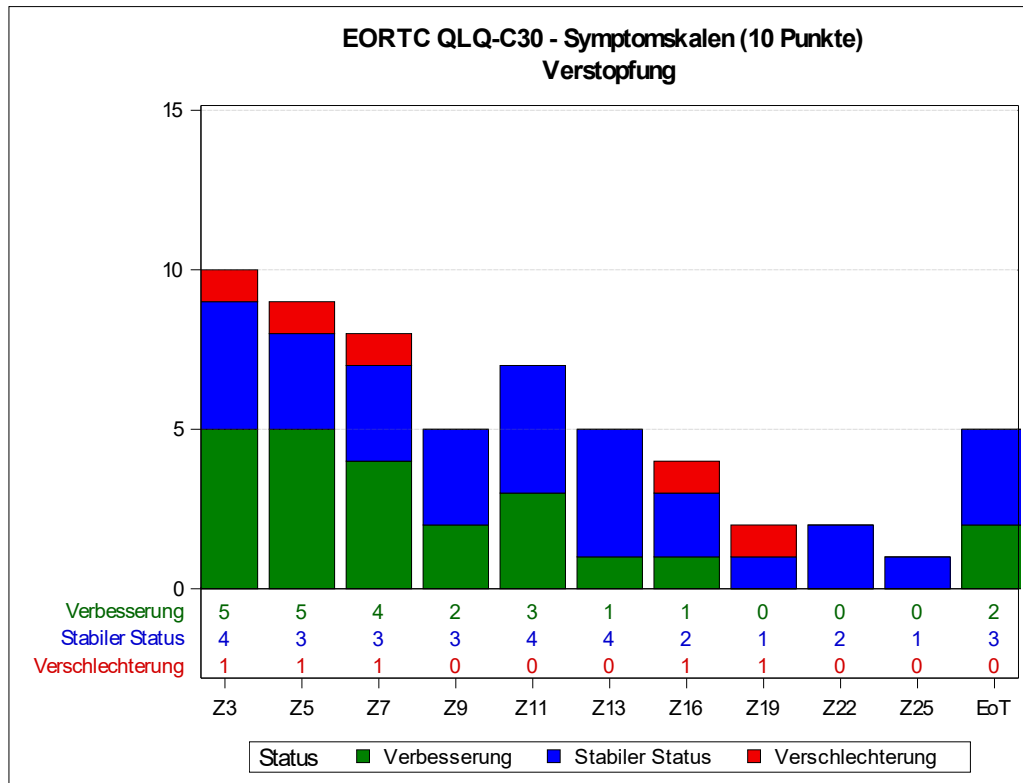
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsc30_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 77: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscobc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 78: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	27,3 (35,96)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-19,80
[95%-KI] ^c	[-29,39, -10,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-22,78
[95%-KI] ^c	[-32,92, -12,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-13,99
[95%-KI] ^c	[-24,73, -3,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-26,49
[95%-KI] ^c	[-40,07, -12,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-21,69
[95%-KI] ^c	[-33,15, -10,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-19,68
[95%-KI] ^c	[-33,32, -6,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-18,03
[95%-KI] ^c	[-33,23, -2,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-9,58
[95%-KI] ^c	[-31,23, 12,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-26,25
[95%-KI] ^c	[-47,90, -4,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-26,25
[95%-KI] ^c	[-56,72, 4,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-26,49
[95%-KI] ^c	[-40,07, -12,90]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

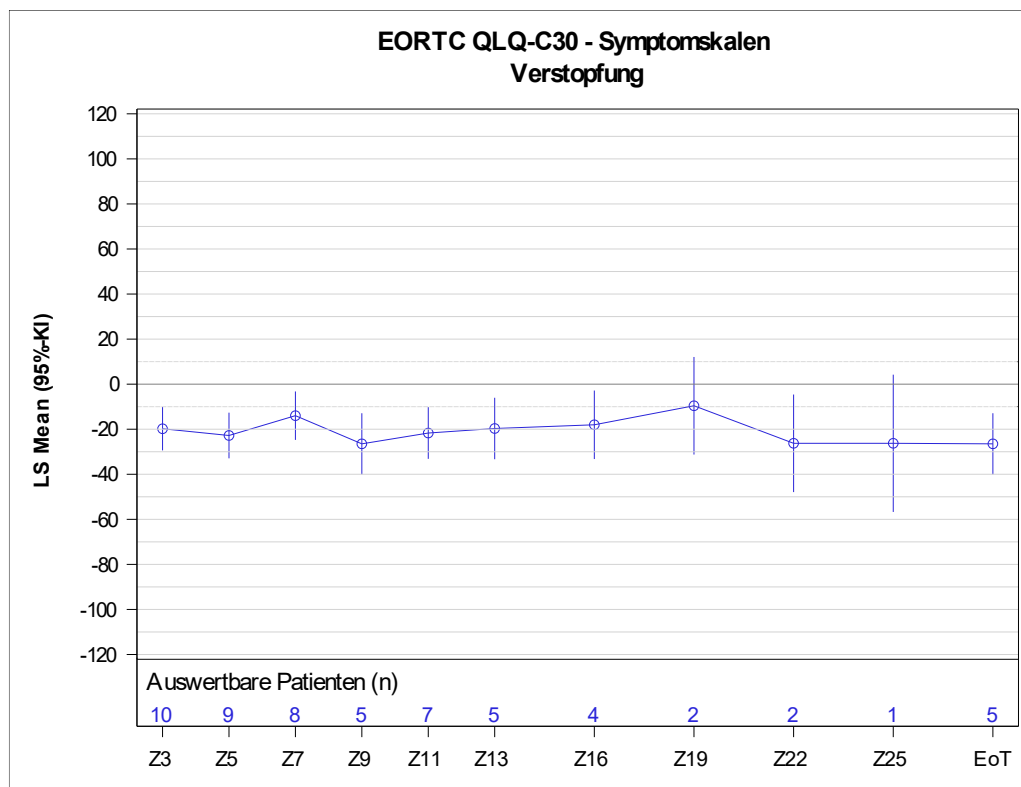
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 79: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 80: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,80 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

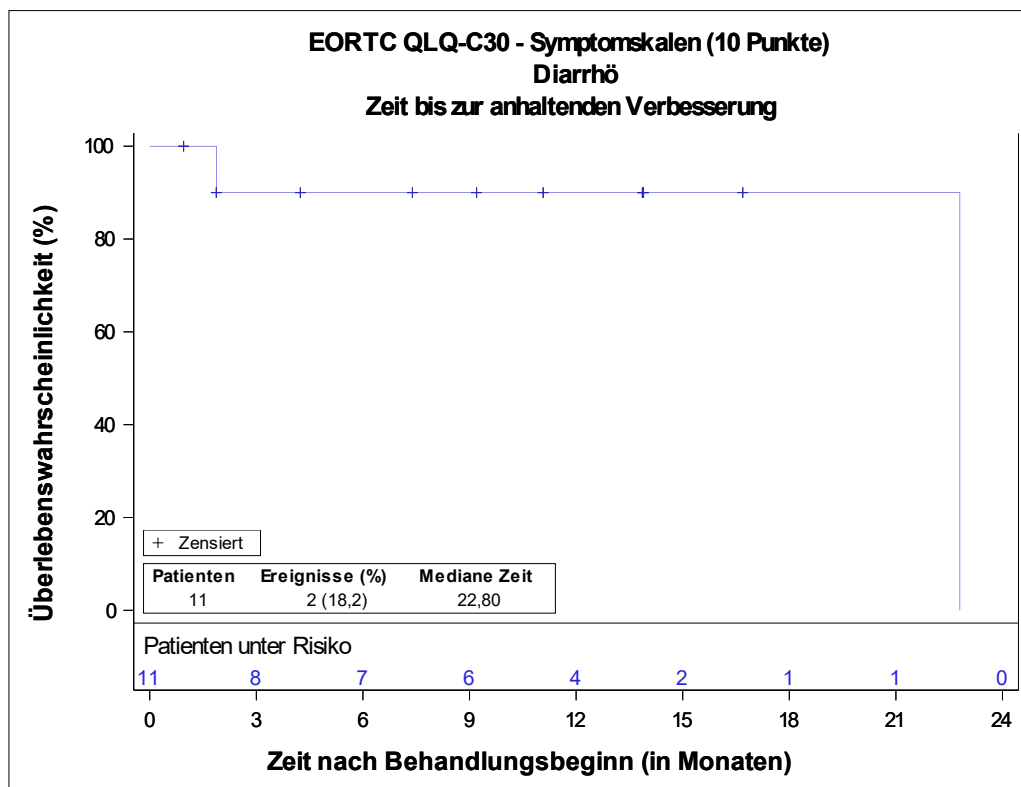
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 81: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

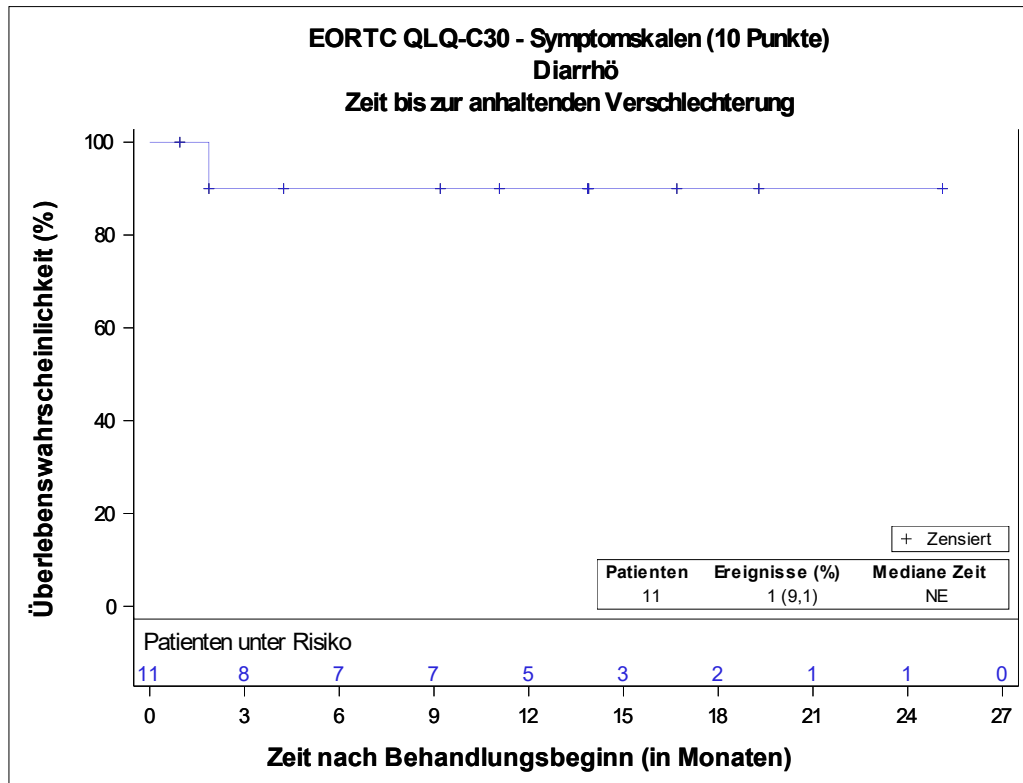
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdadi_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 82: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdi_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 83: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,39 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

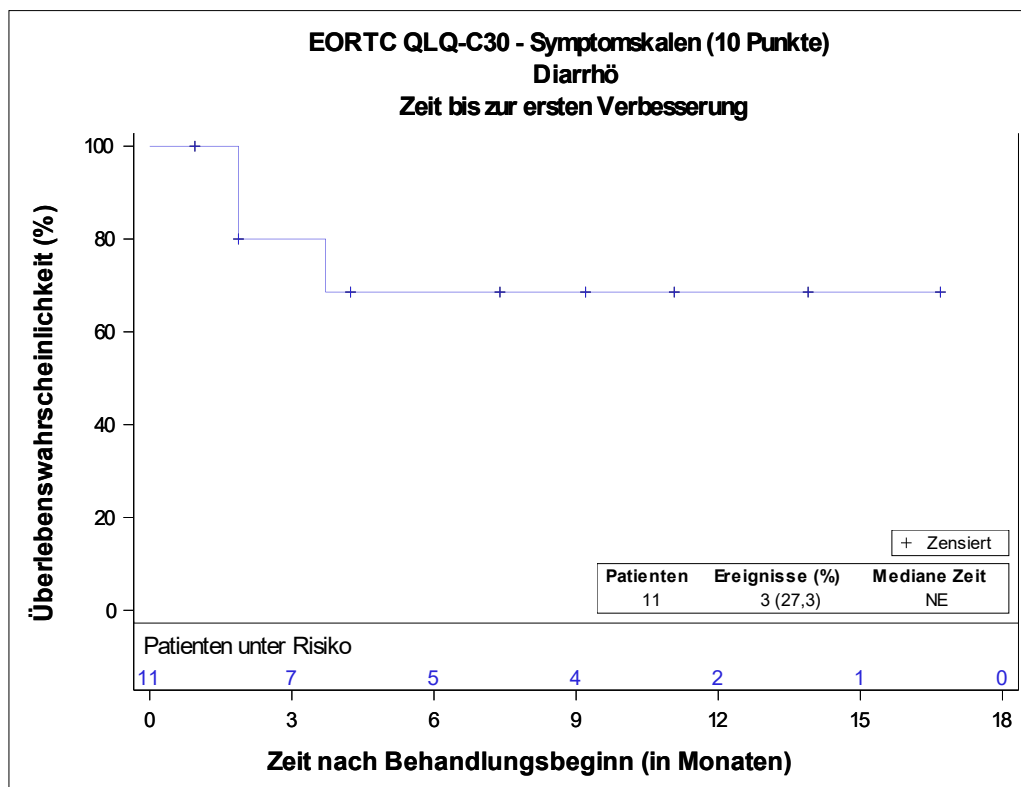
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 84: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

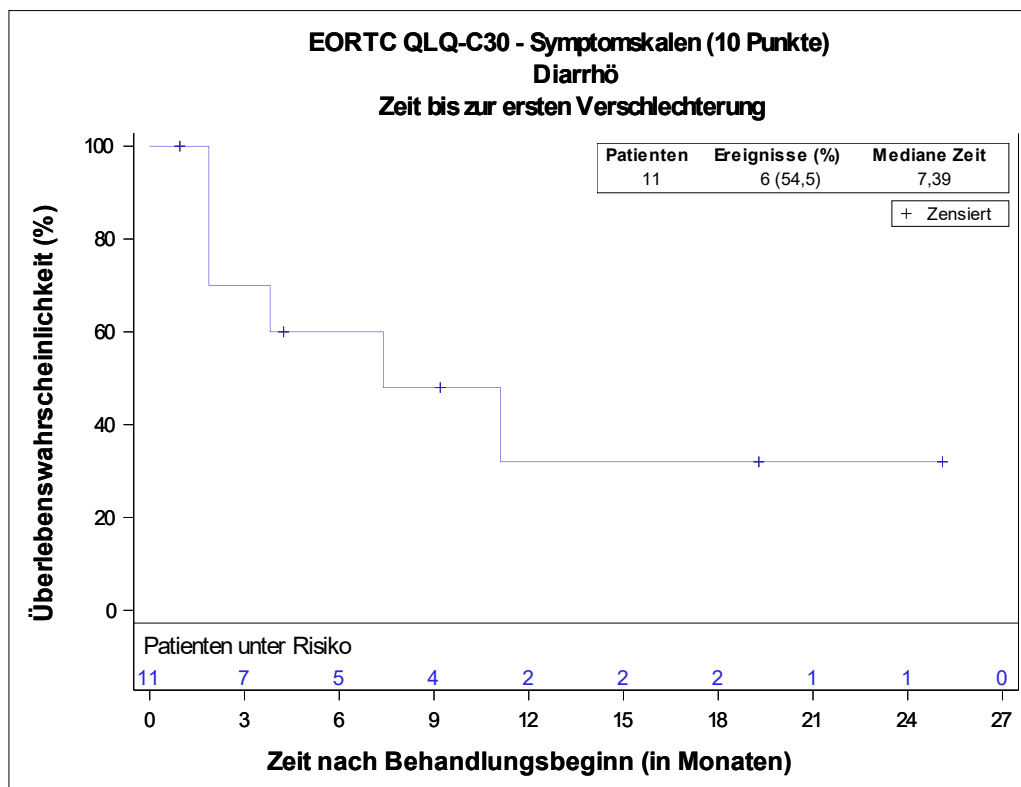
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 85: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbd_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 86: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 7 Tag 1	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (100,0)	0 (0,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

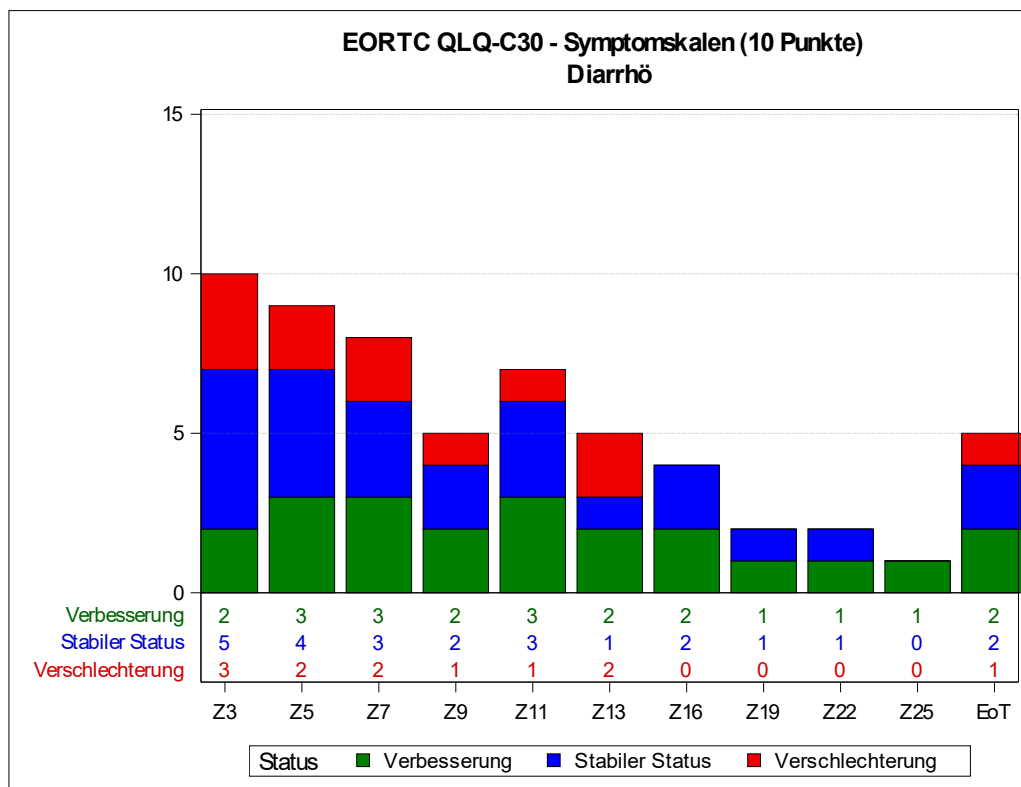
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_i_ch10p2_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 87: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 88: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	24,2 (33,63)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-7,38
[95%-KI] ^c	[-21,56, 6,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-15,77
[95%-KI] ^c	[-30,74, -0,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	-18,39
[95%-KI] ^c	[-34,21, -2,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-17,01
[95%-KI] ^c	[-37,07, 3,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-21,75
[95%-KI] ^c	[-38,63, -4,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,81
[95%-KI] ^c	[-19,20, 20,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-24,37
[95%-KI] ^c	[-46,75, -1,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,90
[95%-KI] ^c	[-36,72, 28,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,90
[95%-KI] ^c	[-36,72, 28,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-2,09
[95%-KI] ^c	[-47,13, 42,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-17,74
[95%-KI] ^c	[-37,71, 2,24]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

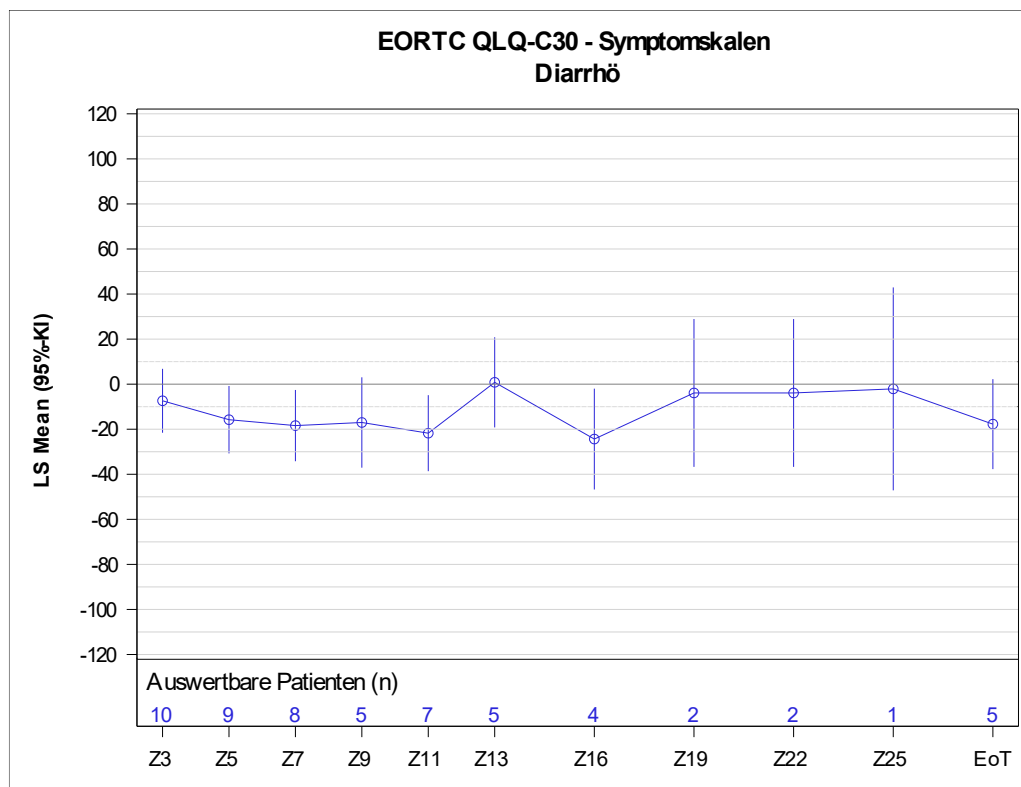
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 89: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M2.3.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 90: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

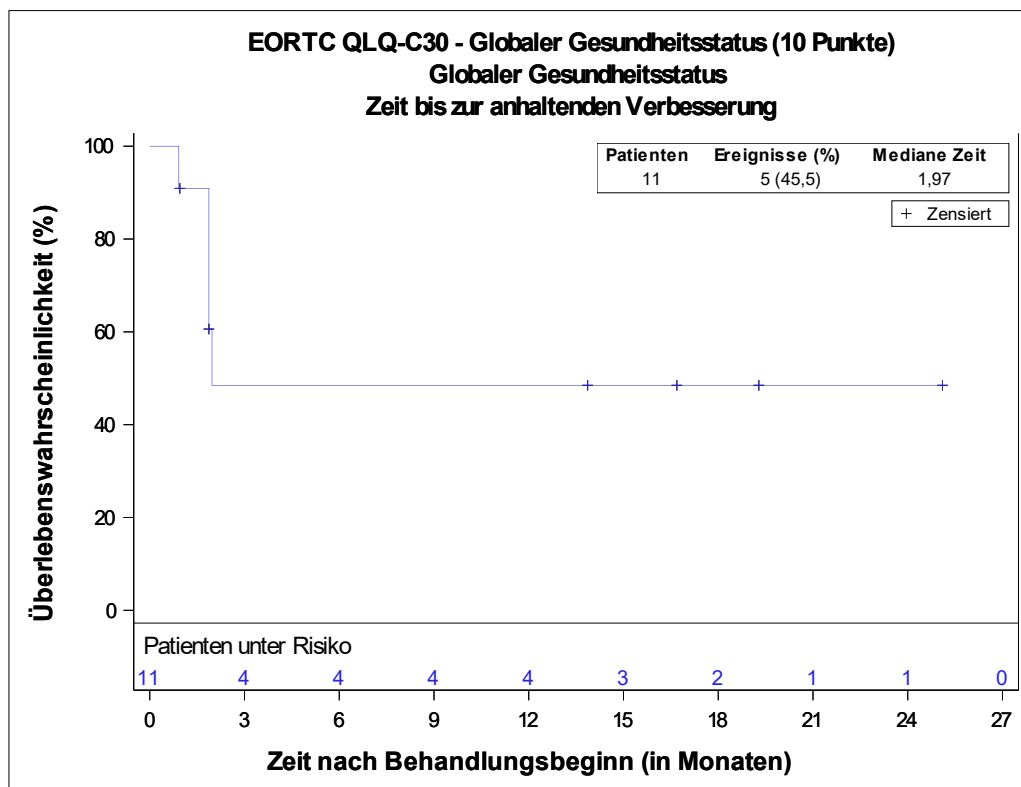
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdq12_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 91: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

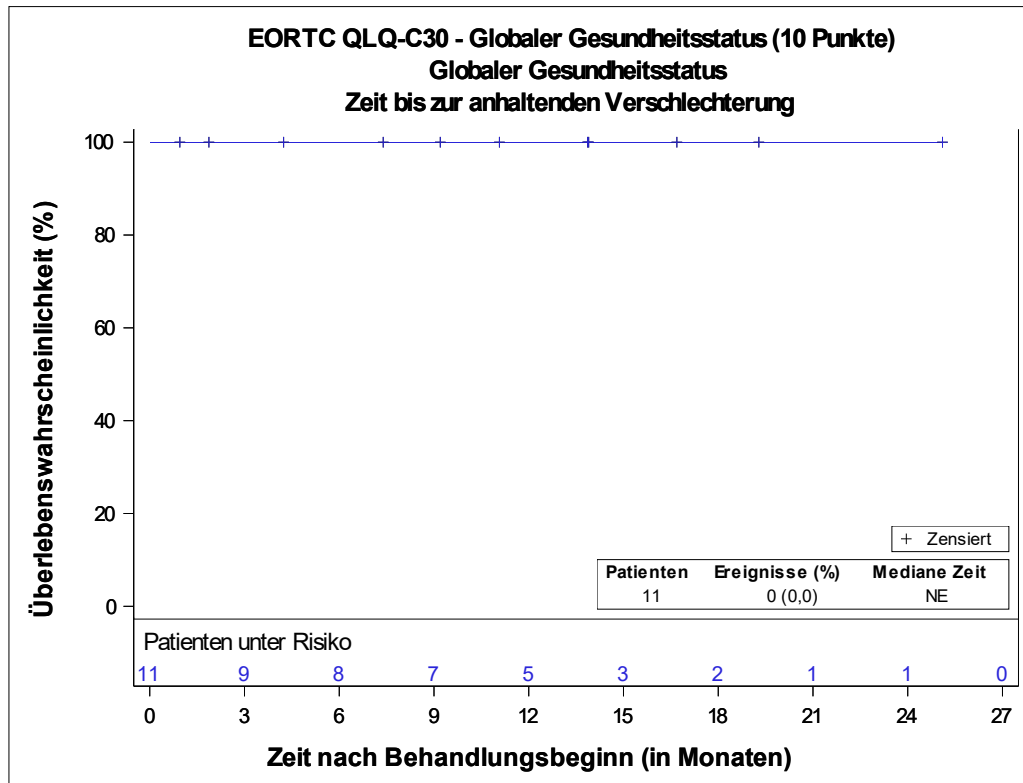
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaql2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 92: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 93: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (81,8)
Zensierte Patienten, n (%)	2 (18,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [0,95; 10,94]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

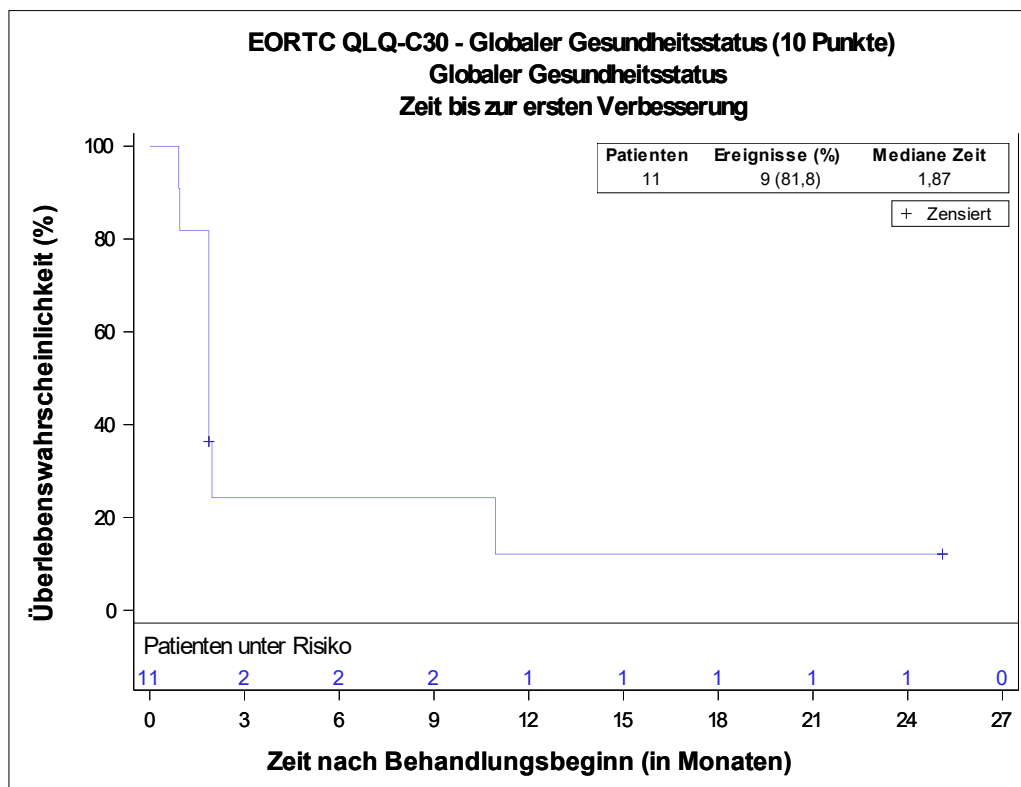
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfql2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 94: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

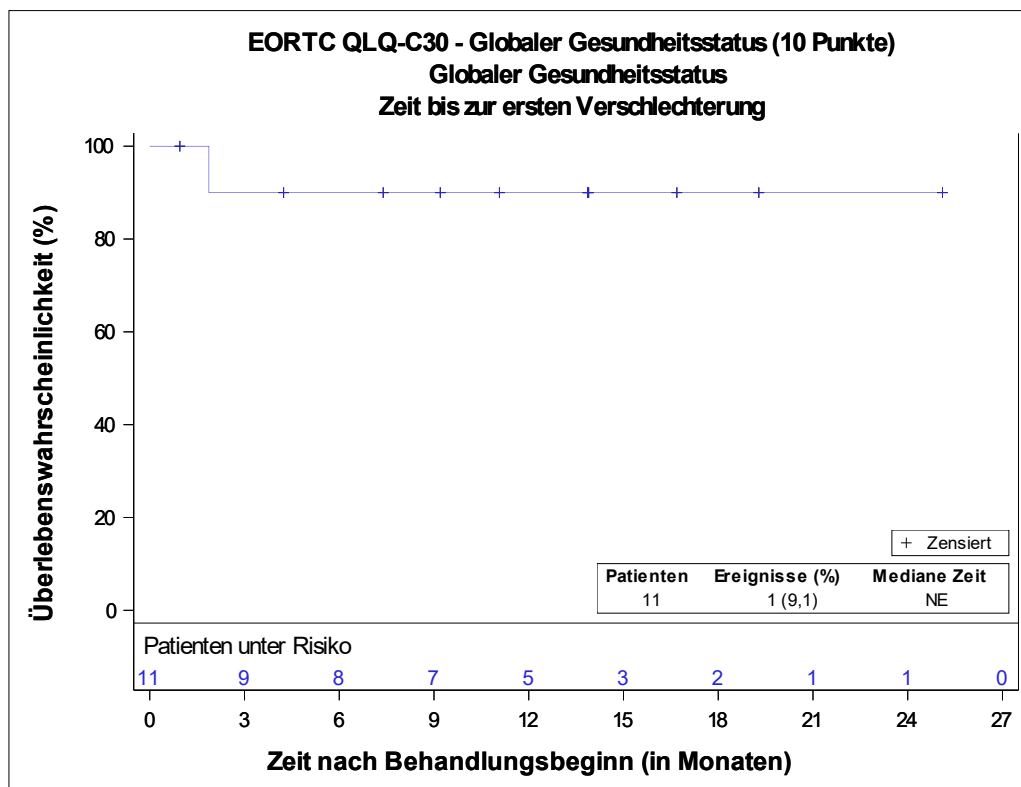
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfjaq2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbql2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 96: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

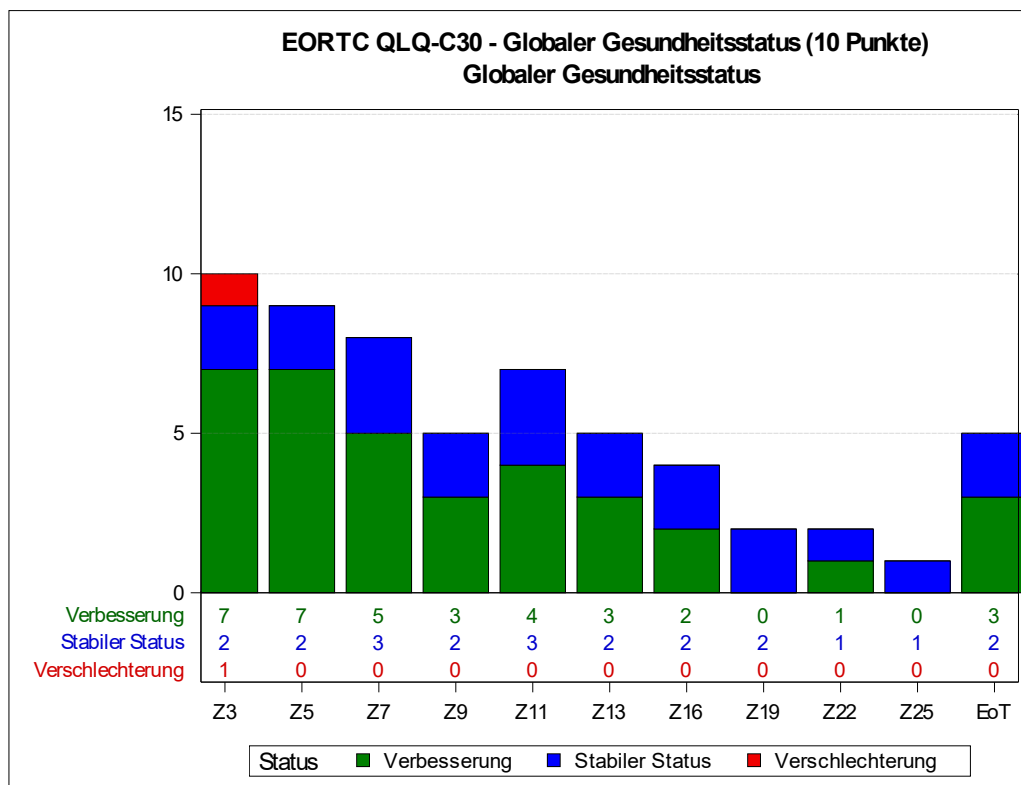
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqql2_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 97: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqql2bc_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 98: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	59,8 (25,77)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	23,31
[95%-KI] ^c	[15,11, 31,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	26,54
[95%-KI] ^c	[17,84, 35,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	25,91
[95%-KI] ^c	[16,71, 35,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	31,77
[95%-KI] ^c	[20,19, 43,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	23,48
[95%-KI] ^c	[13,70, 33,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	26,30
[95%-KI] ^c	[14,66, 37,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	21,22
[95%-KI] ^c	[8,21, 34,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	20,83
[95%-KI] ^c	[2,42, 39,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	24,99
[95%-KI] ^c	[6,59, 43,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	35,93
[95%-KI] ^c	[9,65, 62,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	17,40
[95%-KI] ^c	[5,82, 28,97]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

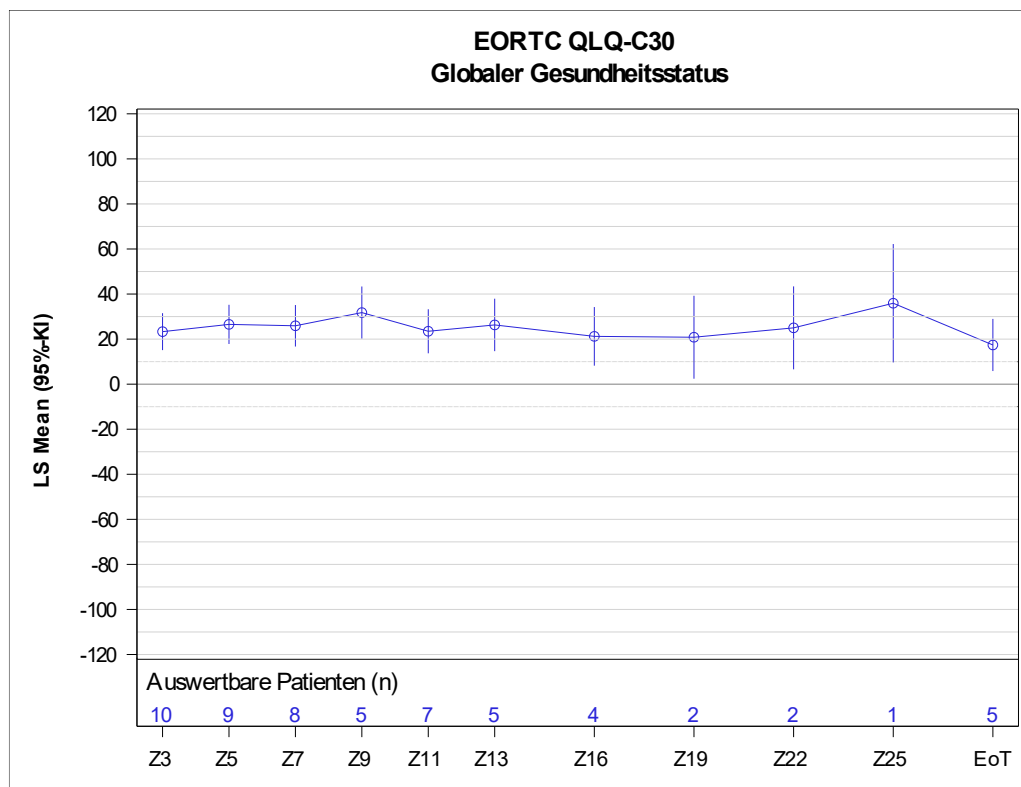
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2rm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 99: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfql2lp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 100: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

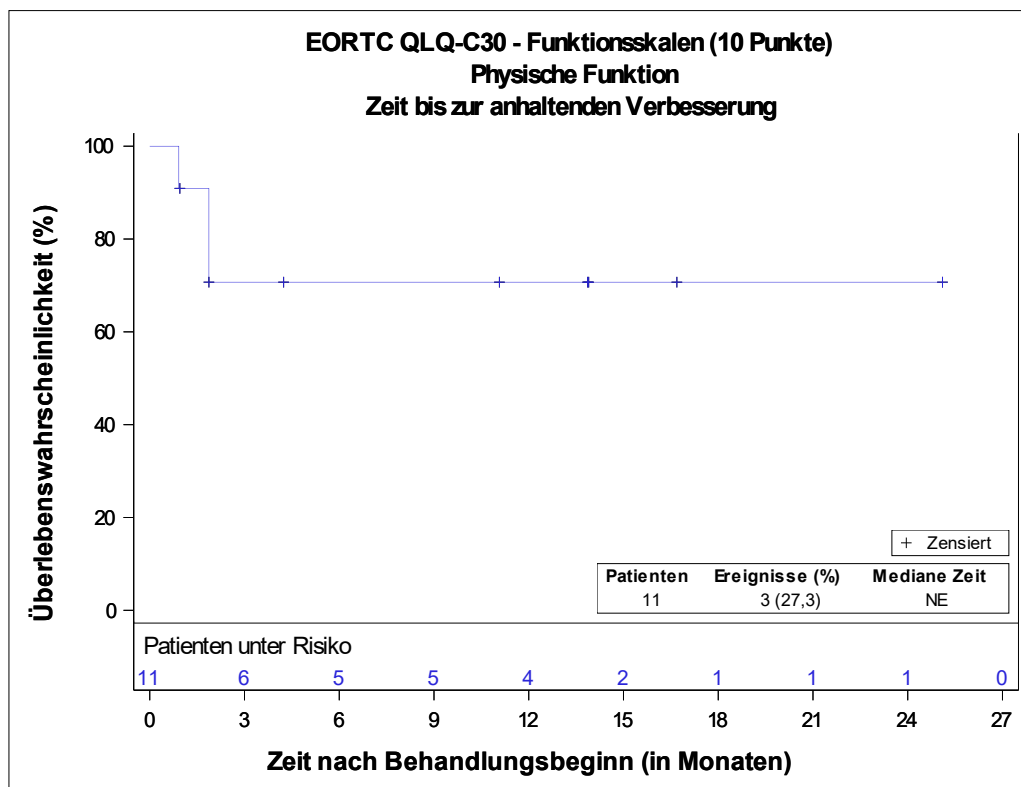
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdpf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 101: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

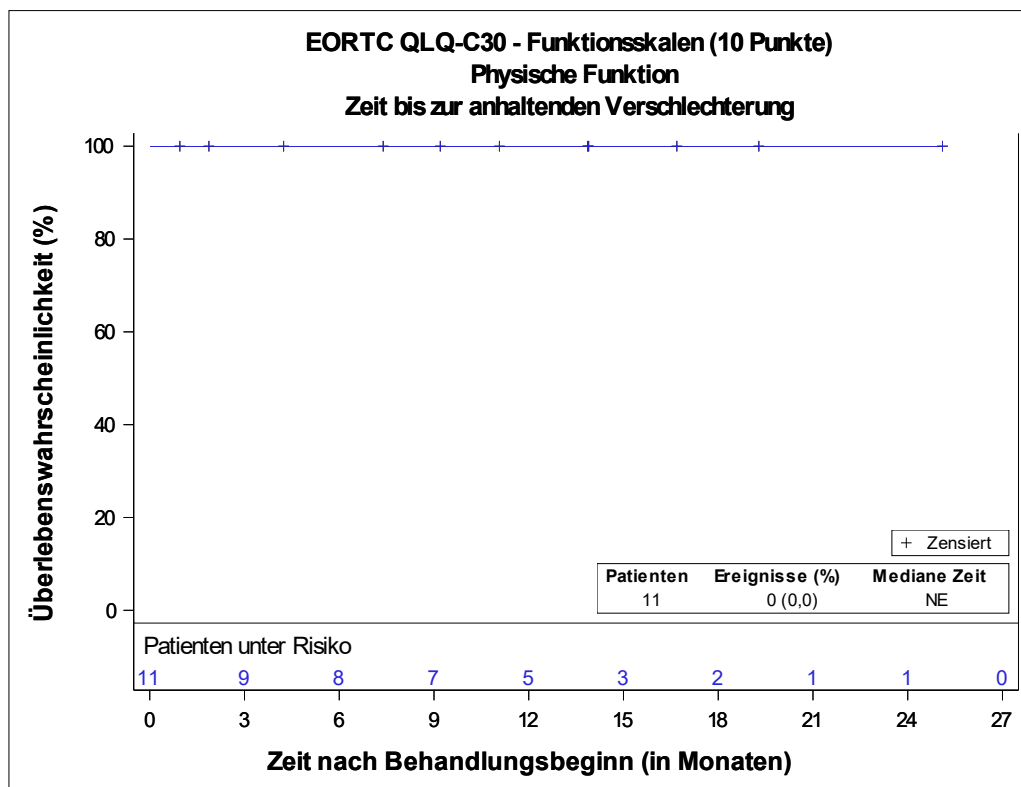
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdapf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 102: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 103: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,24 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

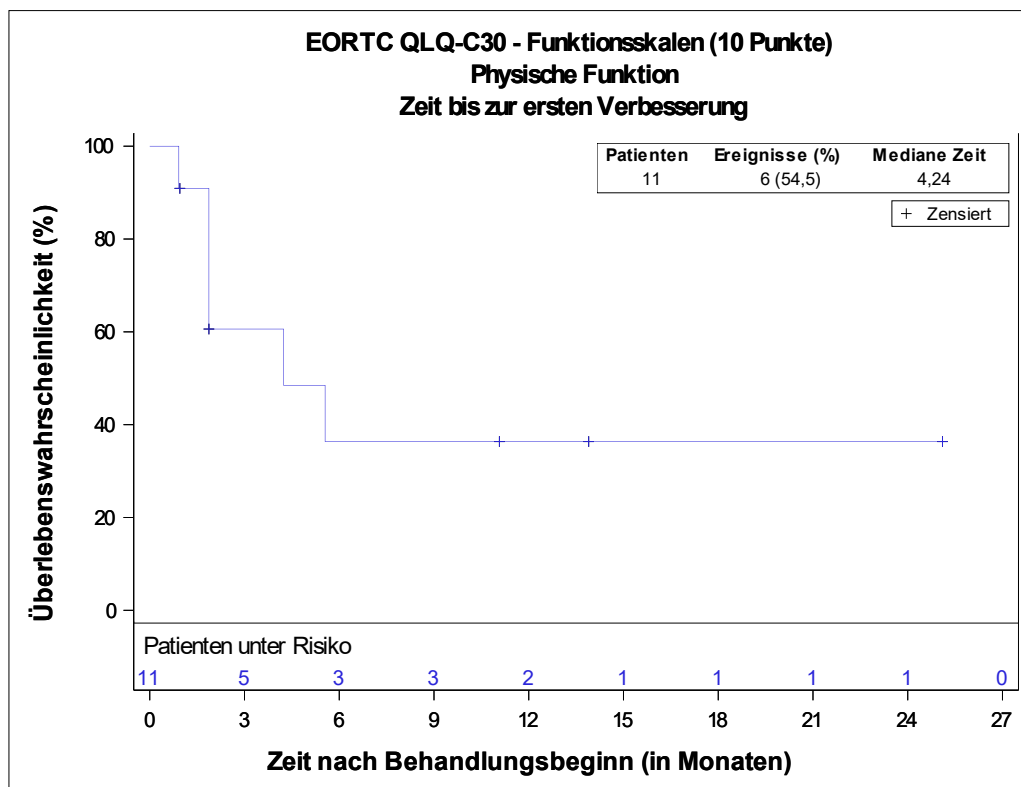
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfpf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 104: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

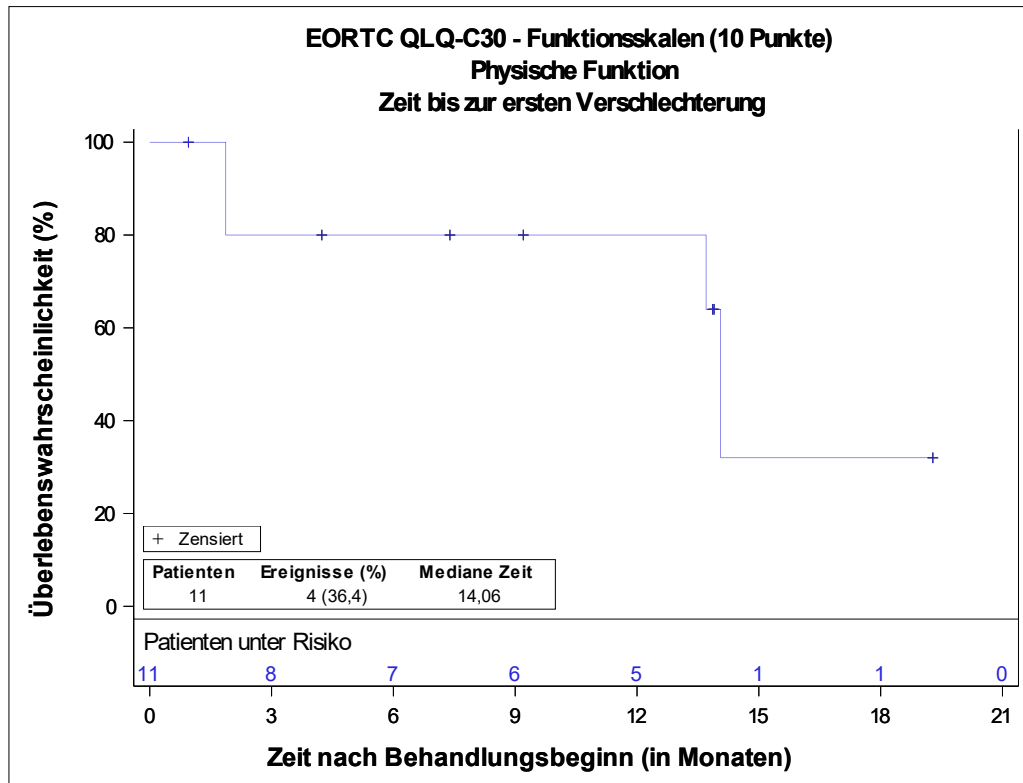
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqjtfapj2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 105: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbpj2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 106: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

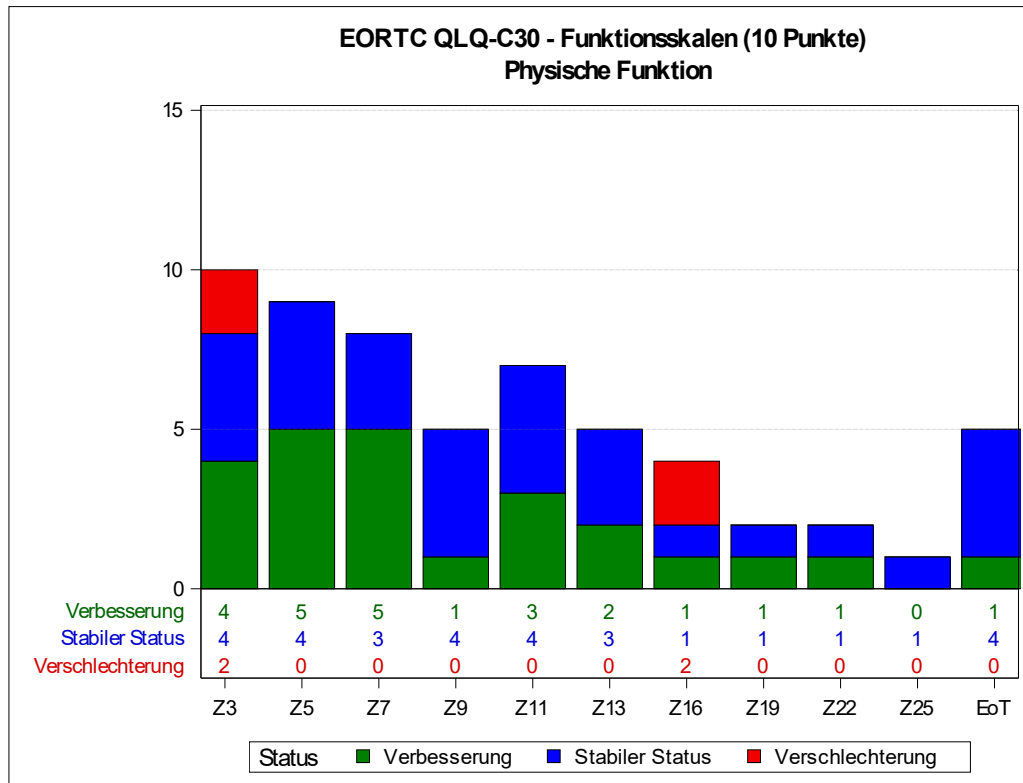
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 107: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 108: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	78,8 (17,08)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	7,56
[95%-KI] ^c	[1,34, 13,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	13,13
[95%-KI] ^c	[6,57, 19,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	9,21
[95%-KI] ^c	[2,25, 16,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	8,34
[95%-KI] ^c	[-0,48, 17,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	12,35
[95%-KI] ^c	[4,90, 19,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	10,79
[95%-KI] ^c	[1,95, 19,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,97
[95%-KI] ^c	[-8,88, 10,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	9,21
[95%-KI] ^c	[-4,71, 23,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	5,88
[95%-KI] ^c	[-8,05, 19,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	11,52
[95%-KI] ^c	[-8,40, 31,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	11,64
[95%-KI] ^c	[2,83, 20,45]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

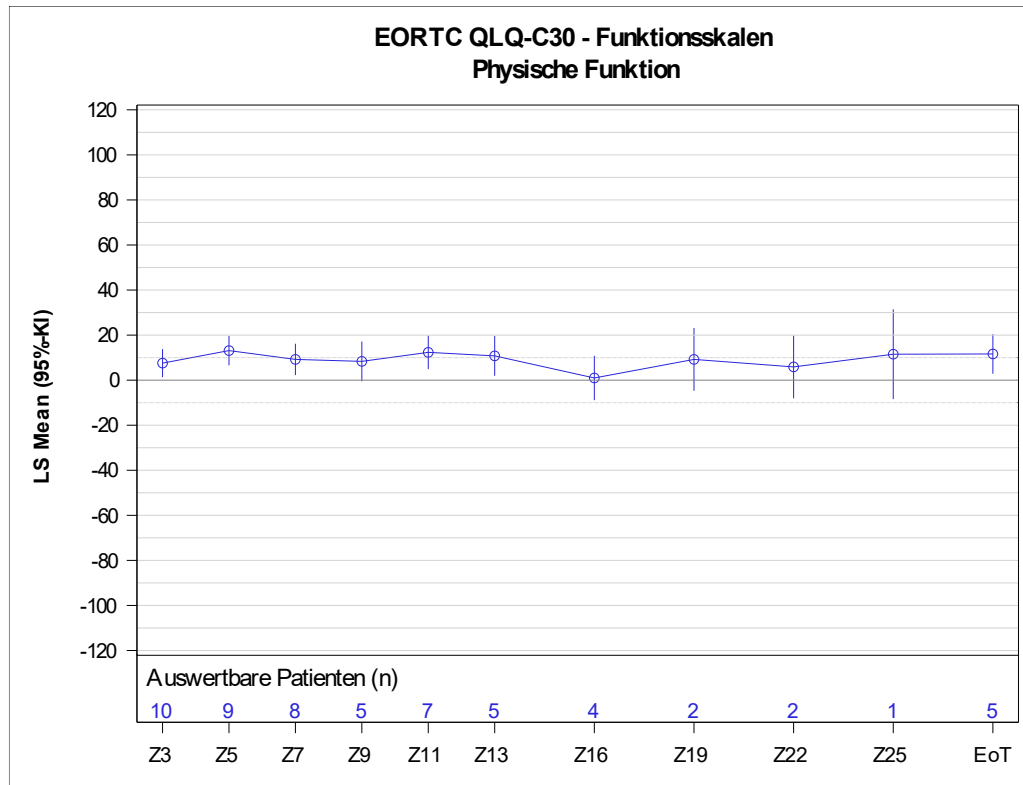
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfj2rm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 109: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfpf2lp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 110: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,23; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

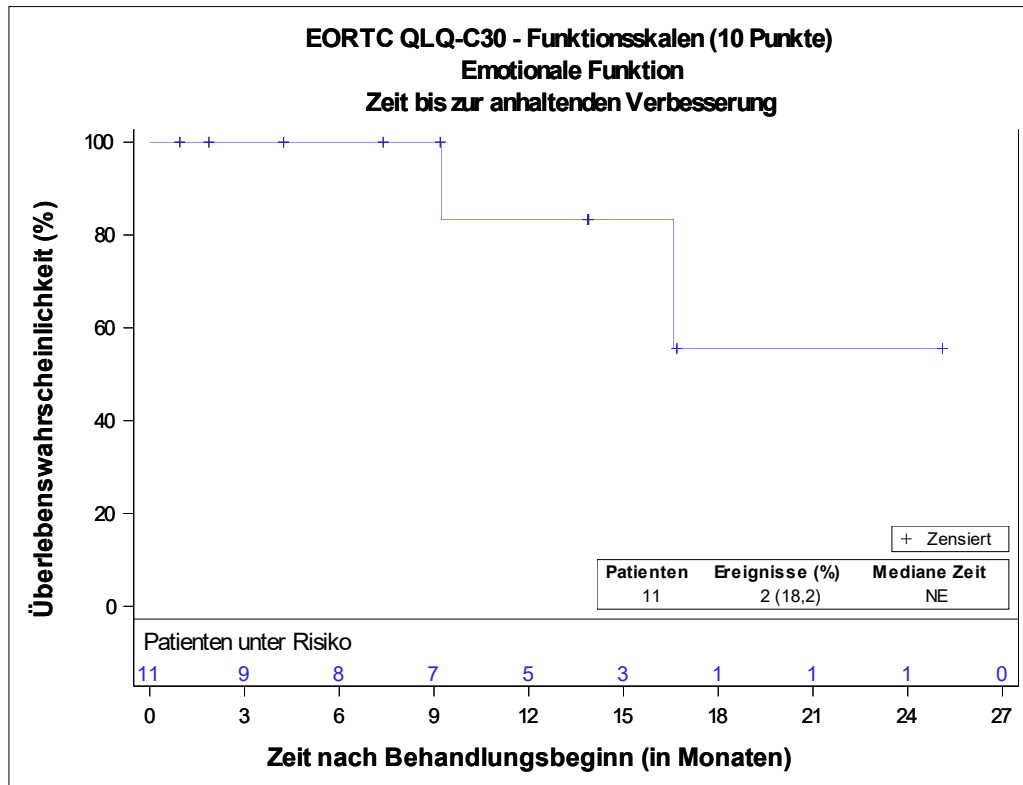
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 111: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

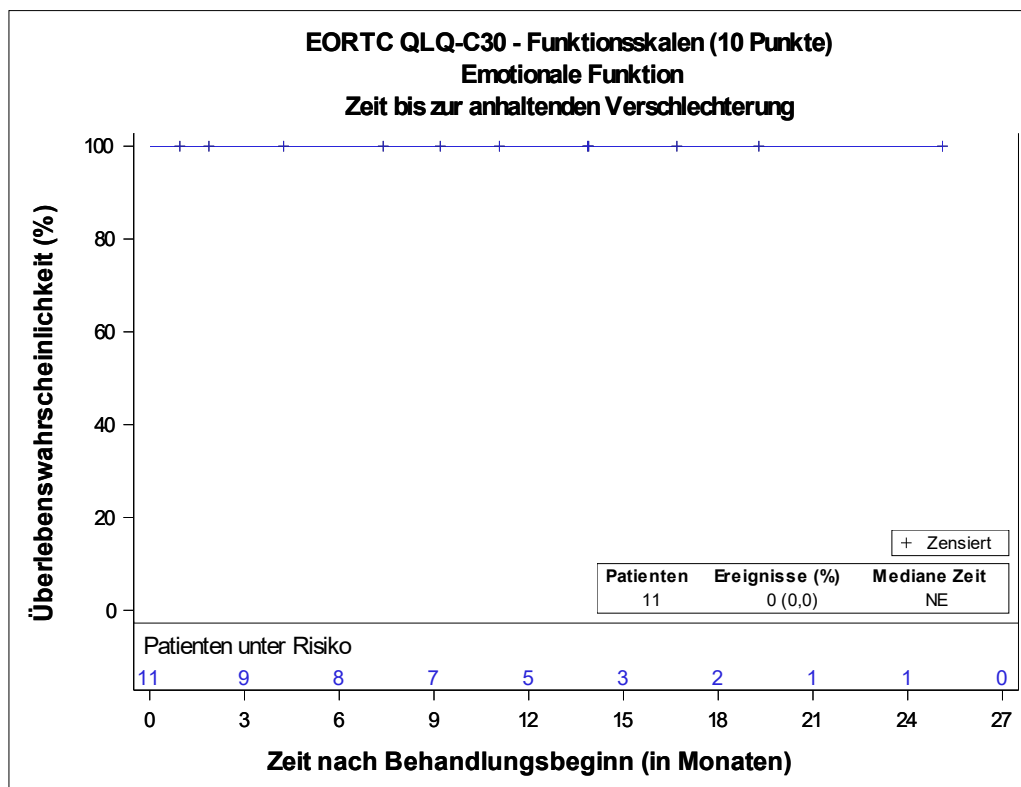
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 112: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 113: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

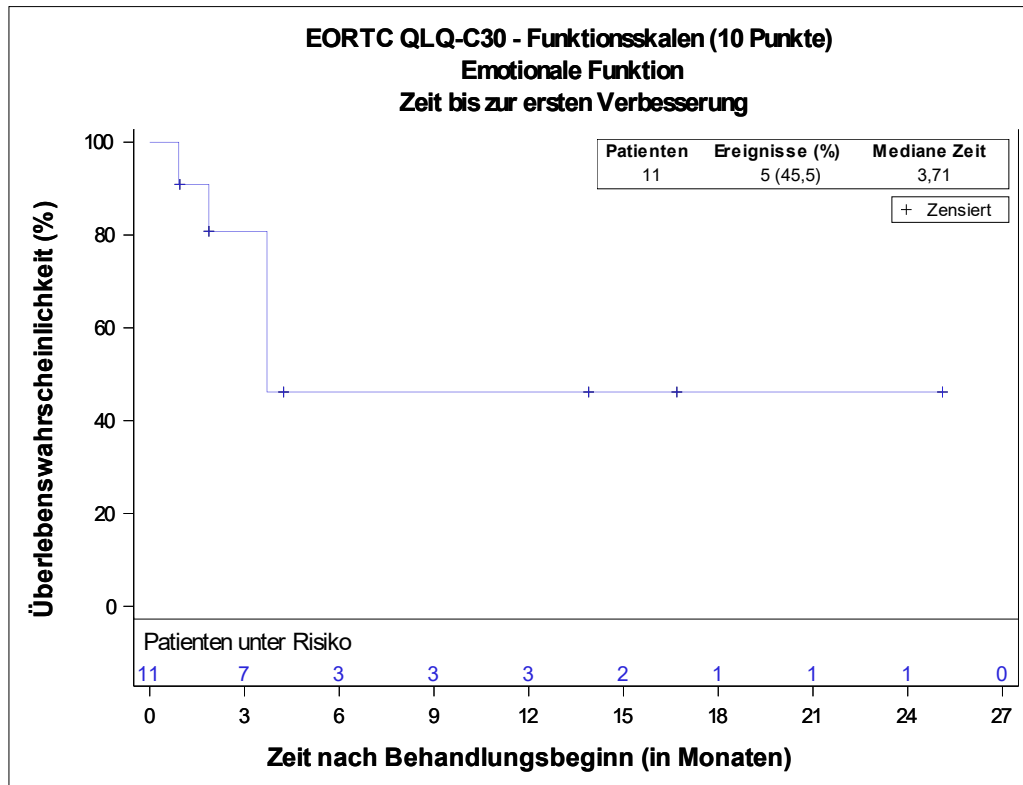
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 114: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

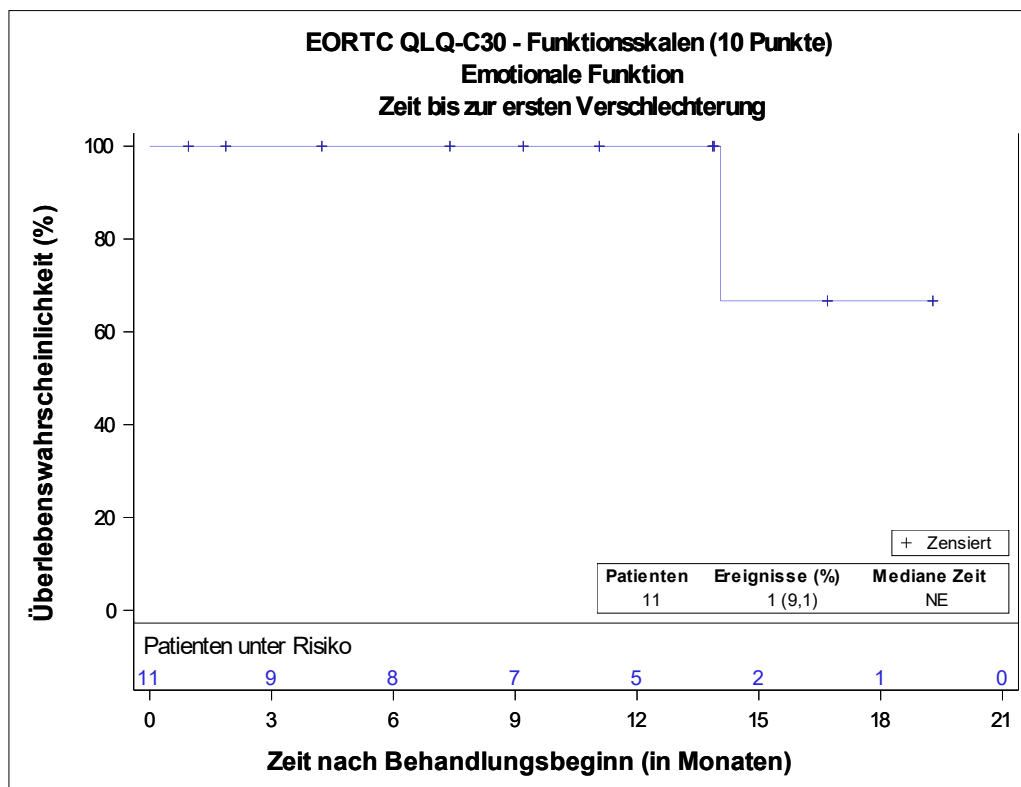
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfaef_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 115: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbef_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 116: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	1 (10,0)	9 (90,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	4 (50,0)	4 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

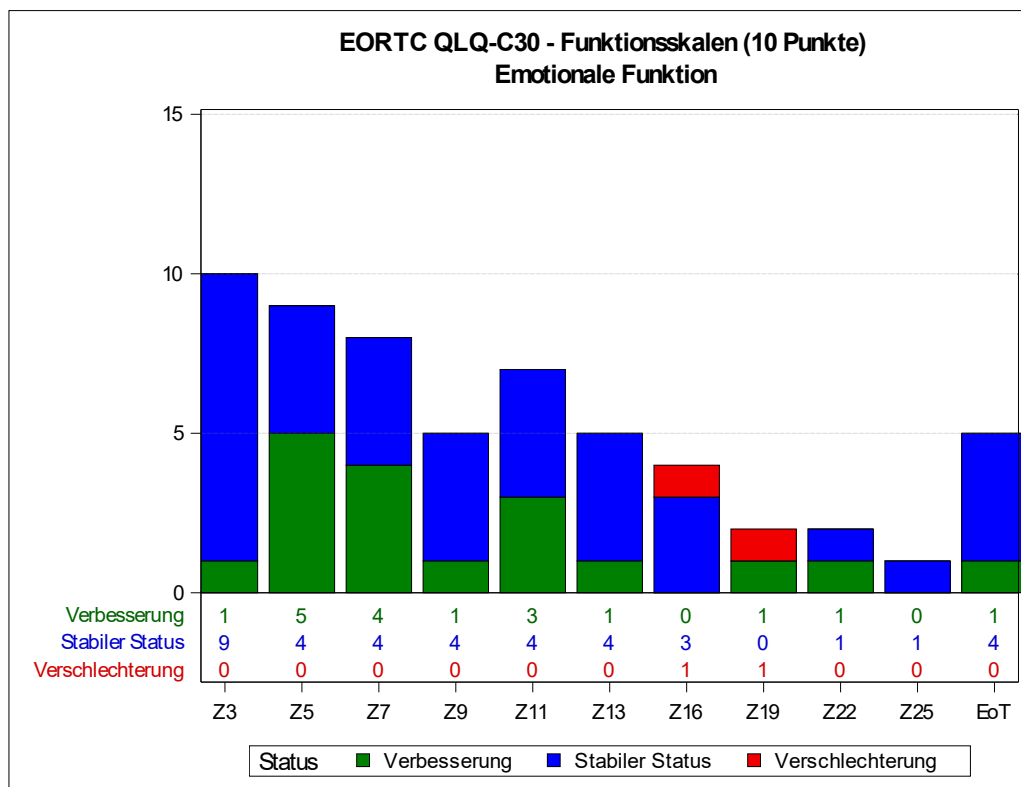
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 117: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 118: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	78,0 (24,23)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	5,68
[95%-KI] ^c	[-2,03, 13,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	12,56
[95%-KI] ^c	[4,42, 20,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	14,86
[95%-KI] ^c	[6,18, 23,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	5,51
[95%-KI] ^c	[-5,43, 16,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	9,14
[95%-KI] ^c	[-0,06, 18,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,31
[95%-KI] ^c	[-4,61, 17,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-5,14
[95%-KI] ^c	[-17,35, 7,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,11
[95%-KI] ^c	[-17,14, 17,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	12,61
[95%-KI] ^c	[-4,64, 29,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	2,48
[95%-KI] ^c	[-22,07, 27,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,16
[95%-KI] ^c	[-9,73, 12,04]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

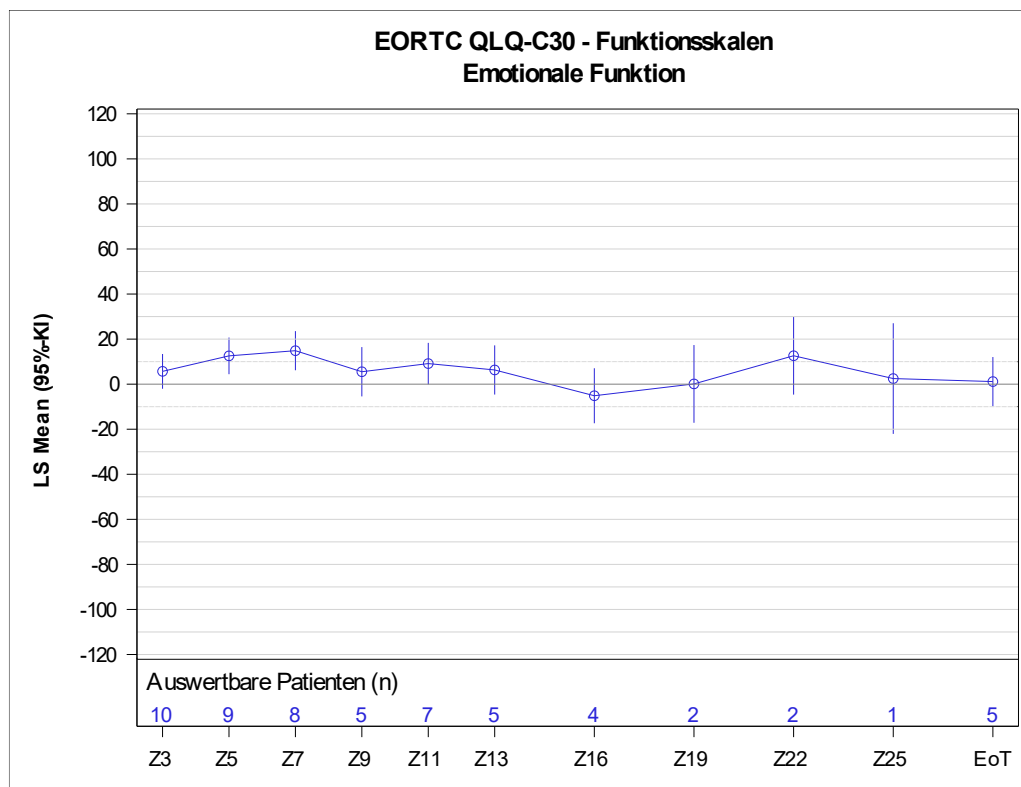
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqefrm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 119: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 120: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,55 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

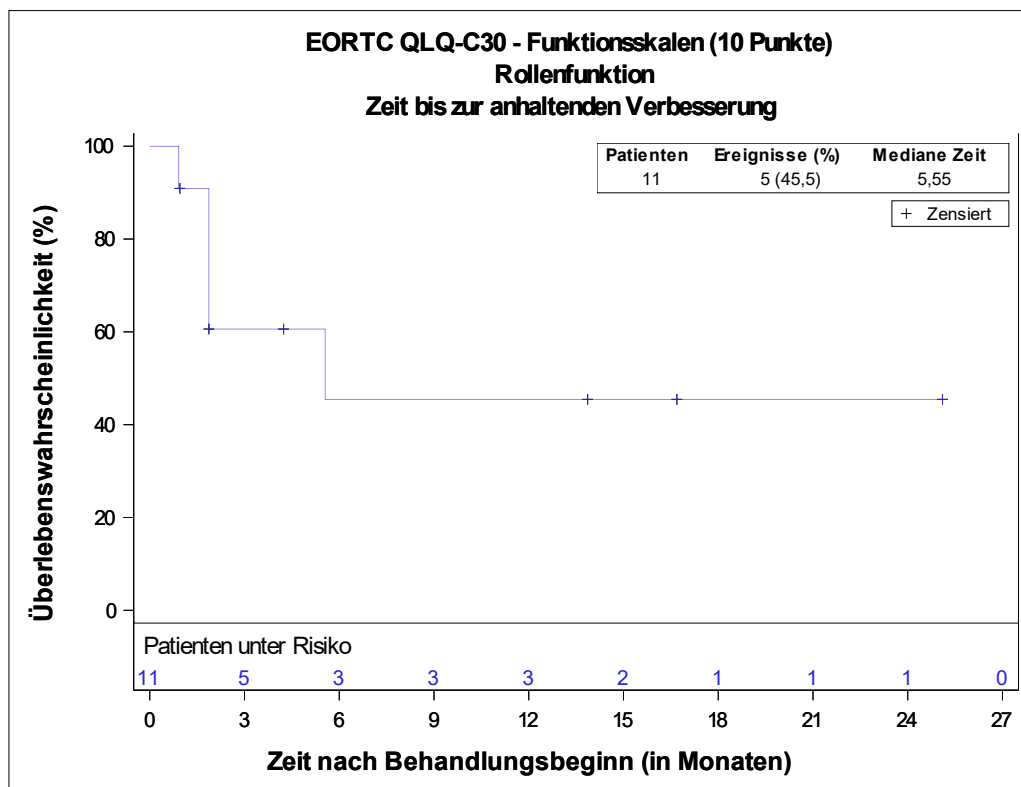
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdrf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 121: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

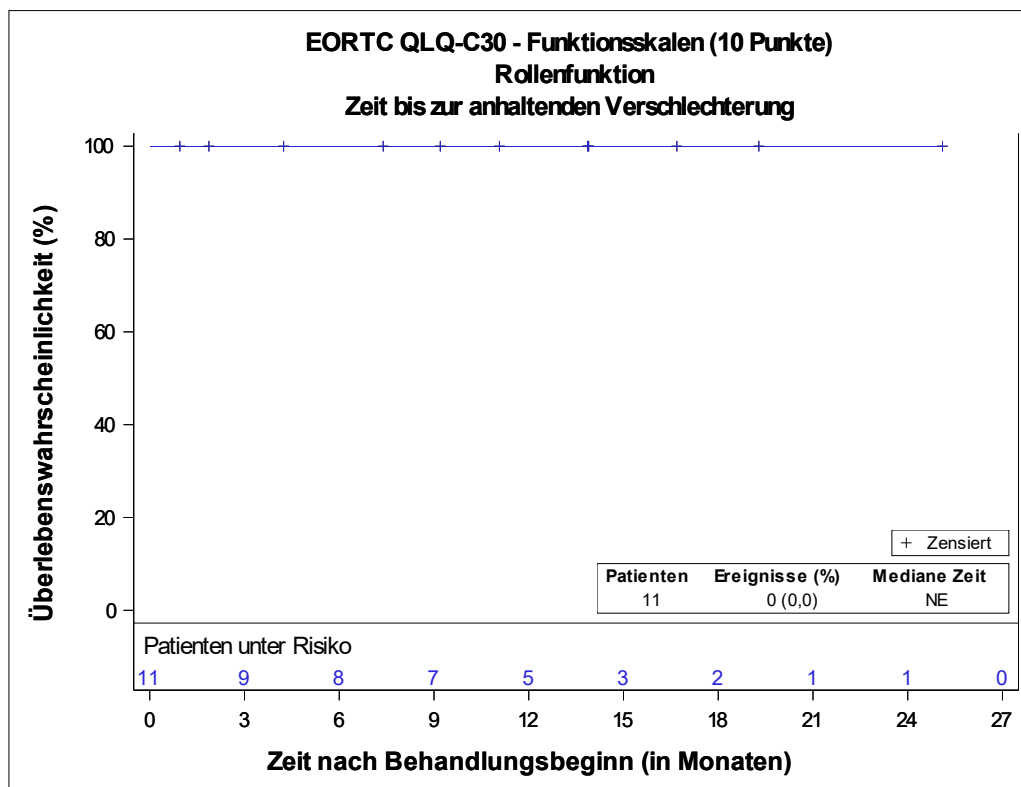
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 122: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 123: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,59 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

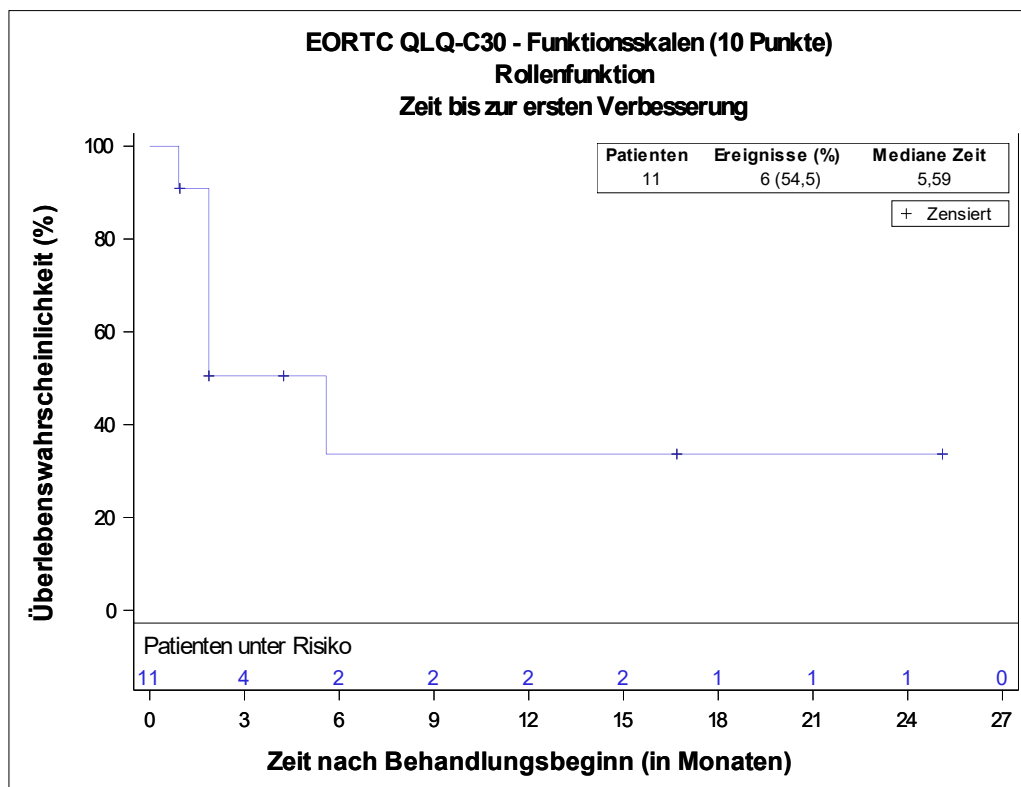
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfrf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 124: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

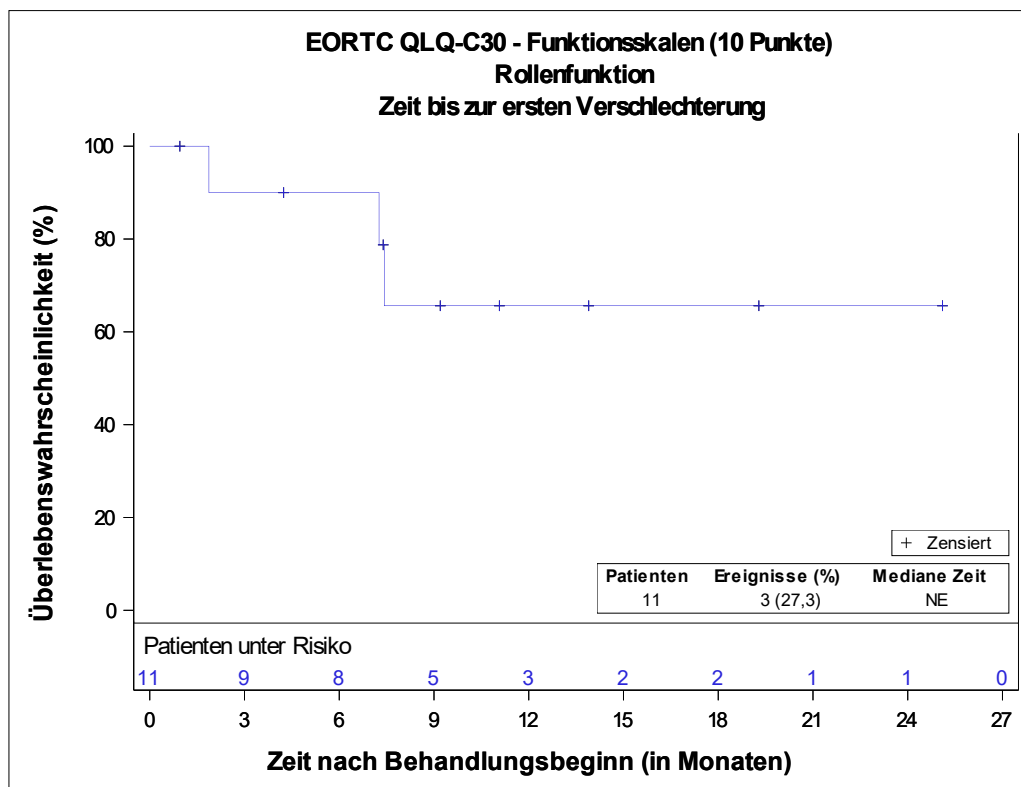
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfurf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 125: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbrf2_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 126: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

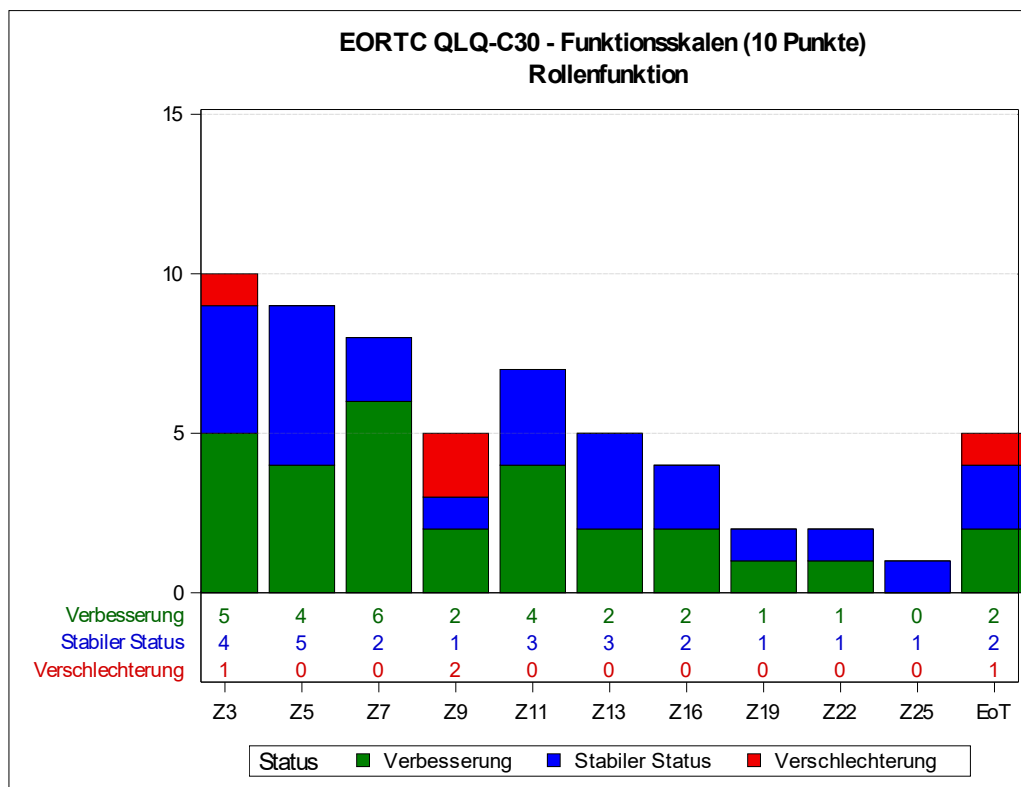
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 127: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 128: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	71,2 (33,41)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	15,22
[95%-KI] ^c	[3,74, 26,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	21,61
[95%-KI] ^c	[9,48, 33,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	25,44
[95%-KI] ^c	[12,51, 38,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	11,38
[95%-KI] ^c	[-4,94, 27,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	19,07
[95%-KI] ^c	[5,32, 32,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	12,00
[95%-KI] ^c	[-4,27, 28,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	19,86
[95%-KI] ^c	[1,65, 38,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	12,31
[95%-KI] ^c	[-13,36, 37,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	20,64
[95%-KI] ^c	[-5,03, 46,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	24,31
[95%-KI] ^c	[-12,33, 60,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	15,95
[95%-KI] ^c	[-0,29, 32,19]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

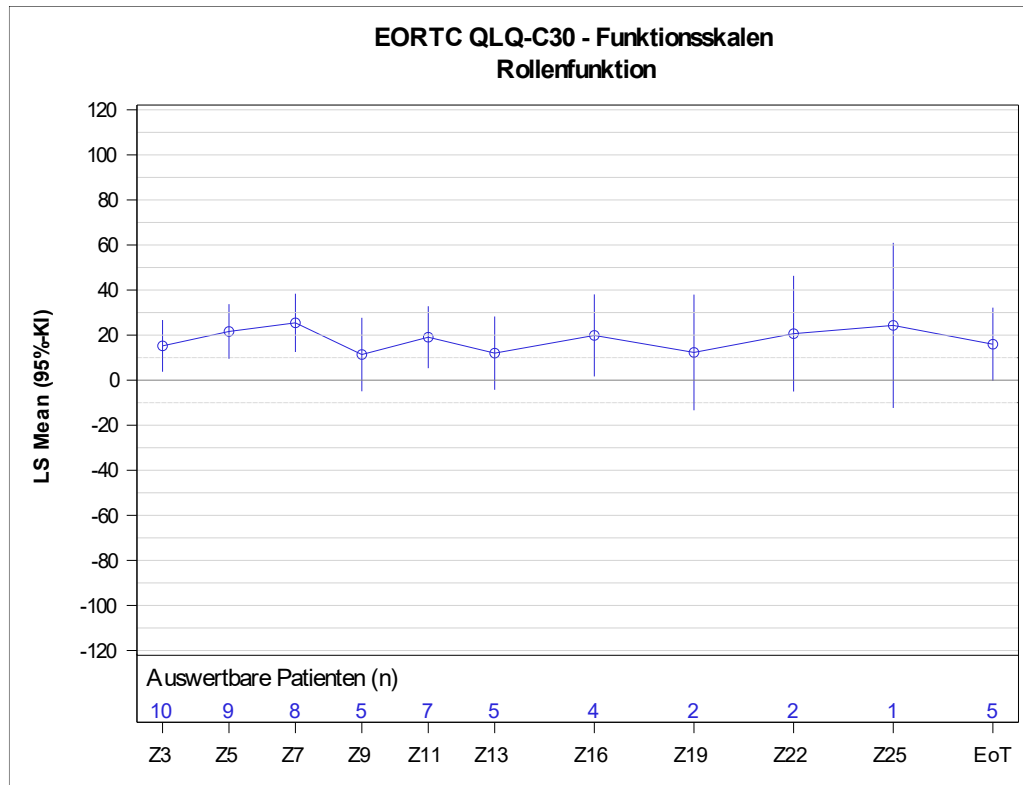
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2rm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 130: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,80 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

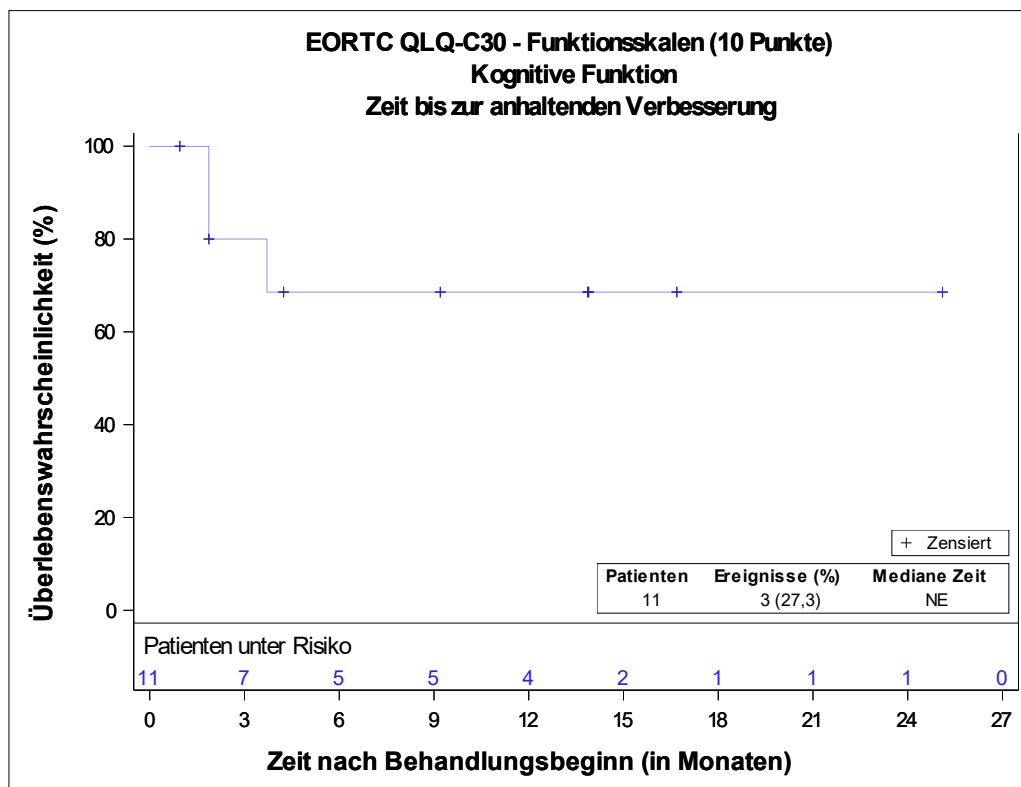
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcl_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Scores für die kognitive 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

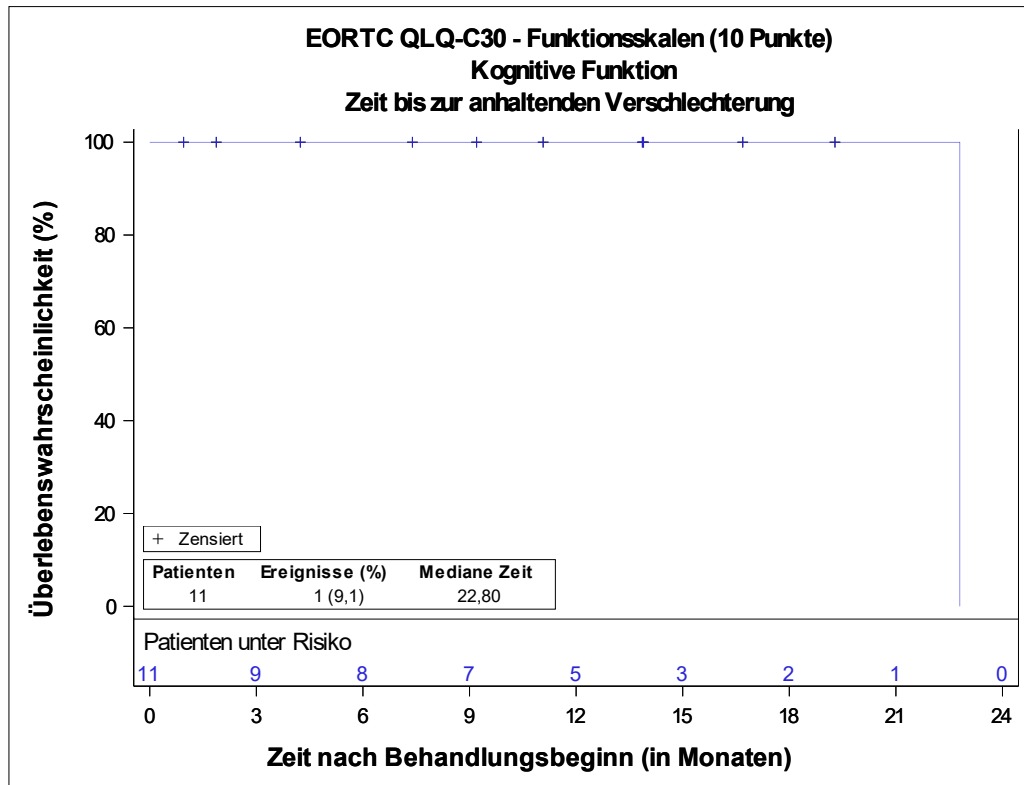
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 132: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

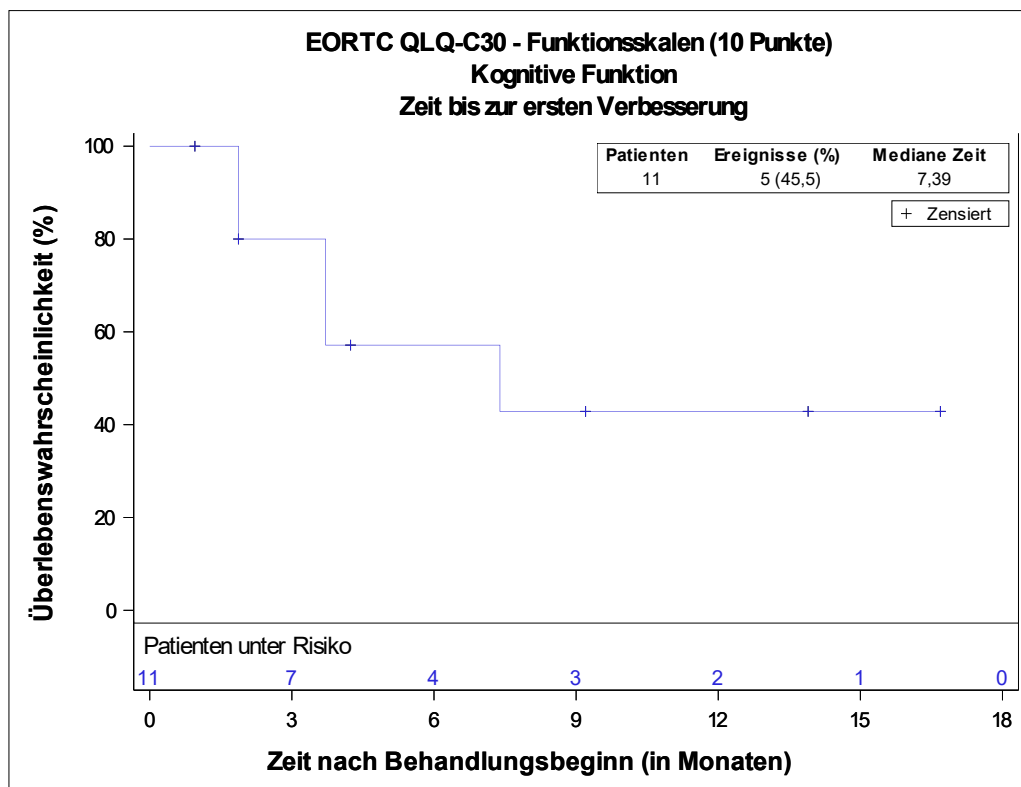
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 133: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,39 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,94 [1,81; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfctf_10p_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 134: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

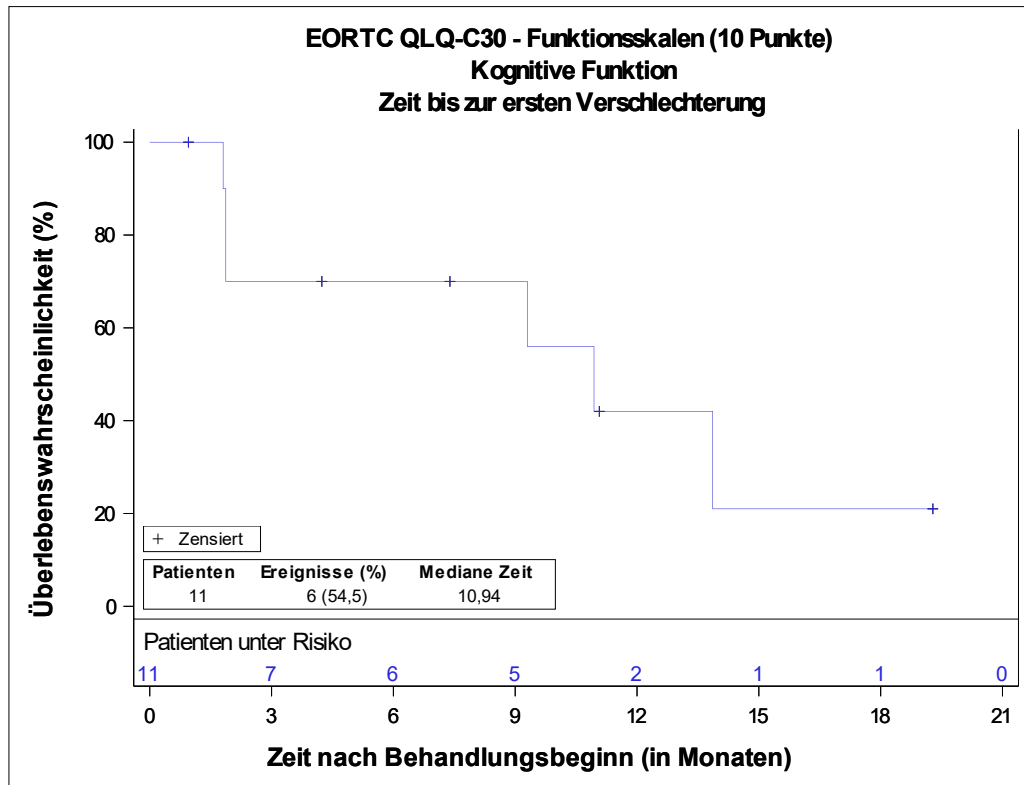
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfacf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 135: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbcf_10p_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 136: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
Zyklus 5 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 7 Tag 1	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

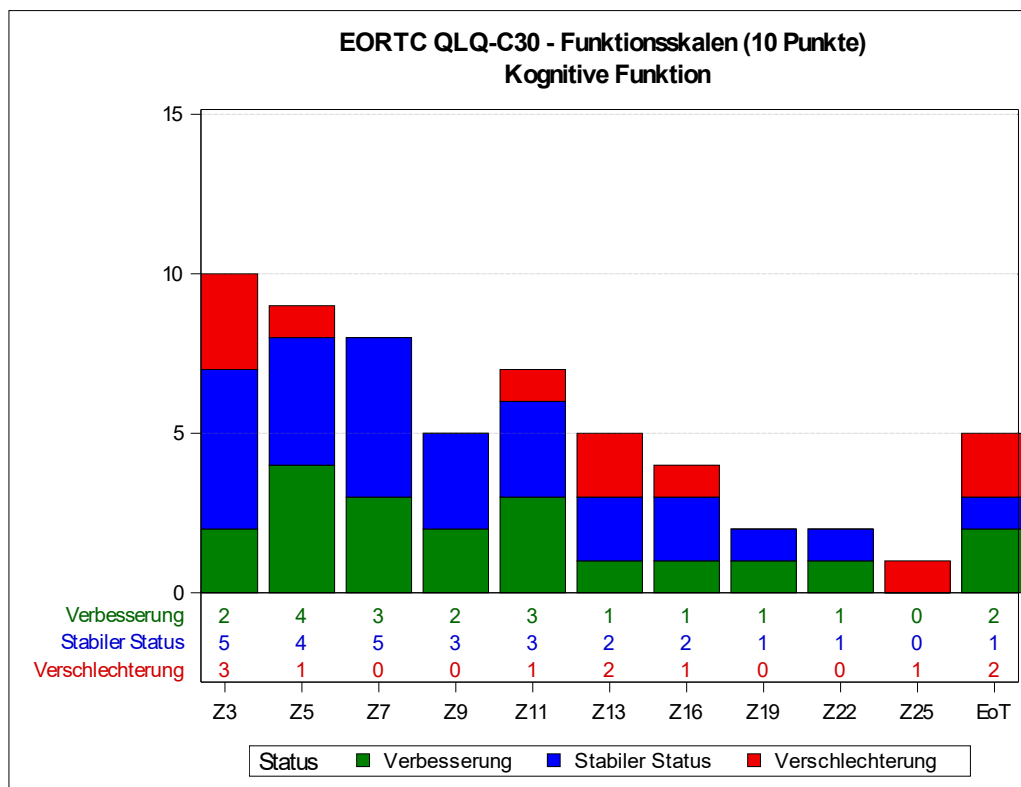
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 137: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfbc_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 138: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	87,9 (13,10)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	-1,02
[95%-KI] ^c	[-11,55, 9,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	9,18
[95%-KI] ^c	[-1,90, 20,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	5,27
[95%-KI] ^c	[-6,51, 17,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	7,31
[95%-KI] ^c	[-7,57, 22,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	7,32
[95%-KI] ^c	[-5,25, 19,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,02
[95%-KI] ^c	[-20,91, 8,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,07
[95%-KI] ^c	[-13,74, 19,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,36
[95%-KI] ^c	[-16,17, 30,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	7,36
[95%-KI] ^c	[-16,17, 30,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-17,64
[95%-KI] ^c	[-50,91, 15,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-20,94, 9,09]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

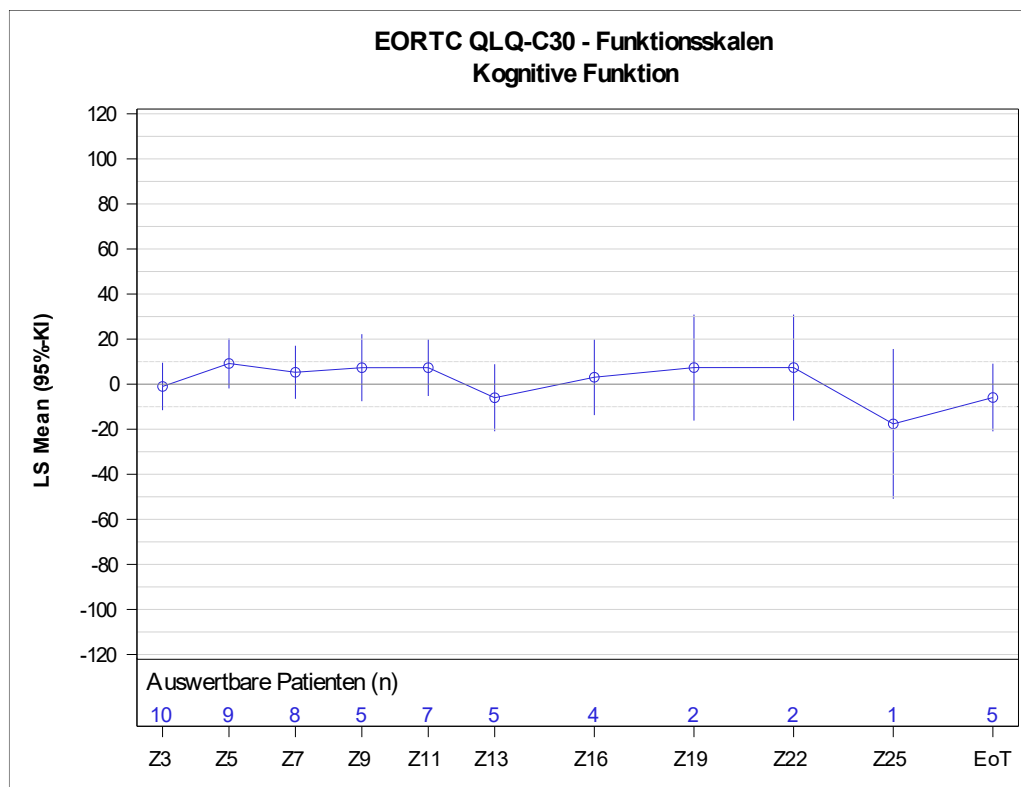
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 139: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfllp_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 140: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,81; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,10; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

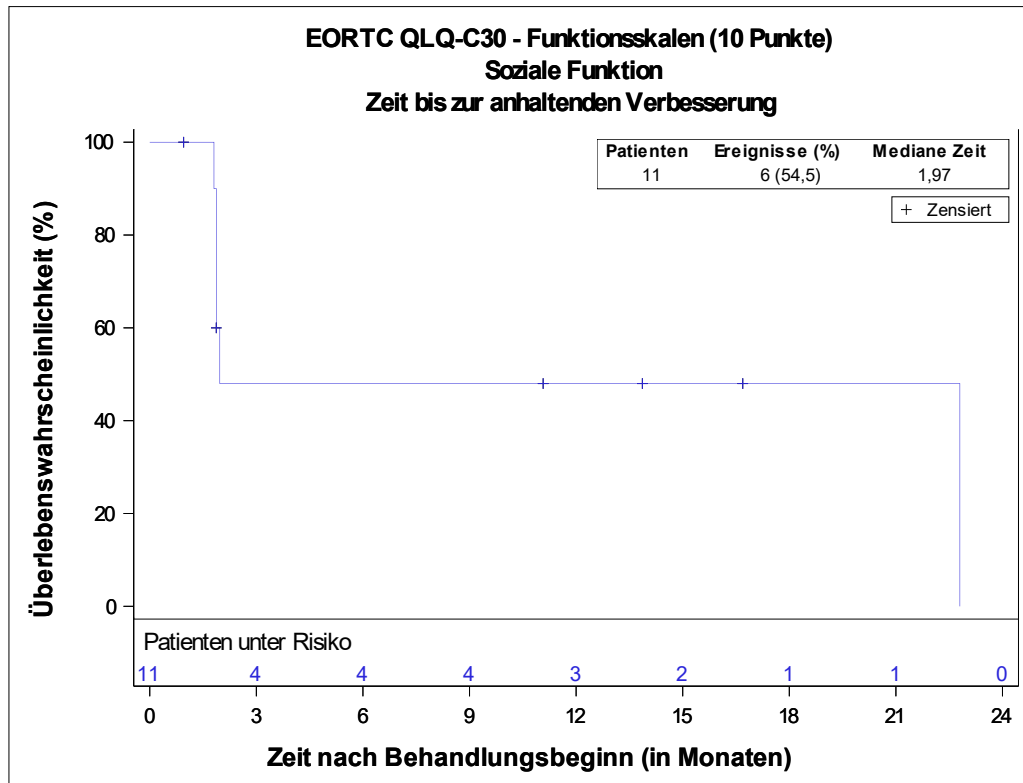
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 141: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

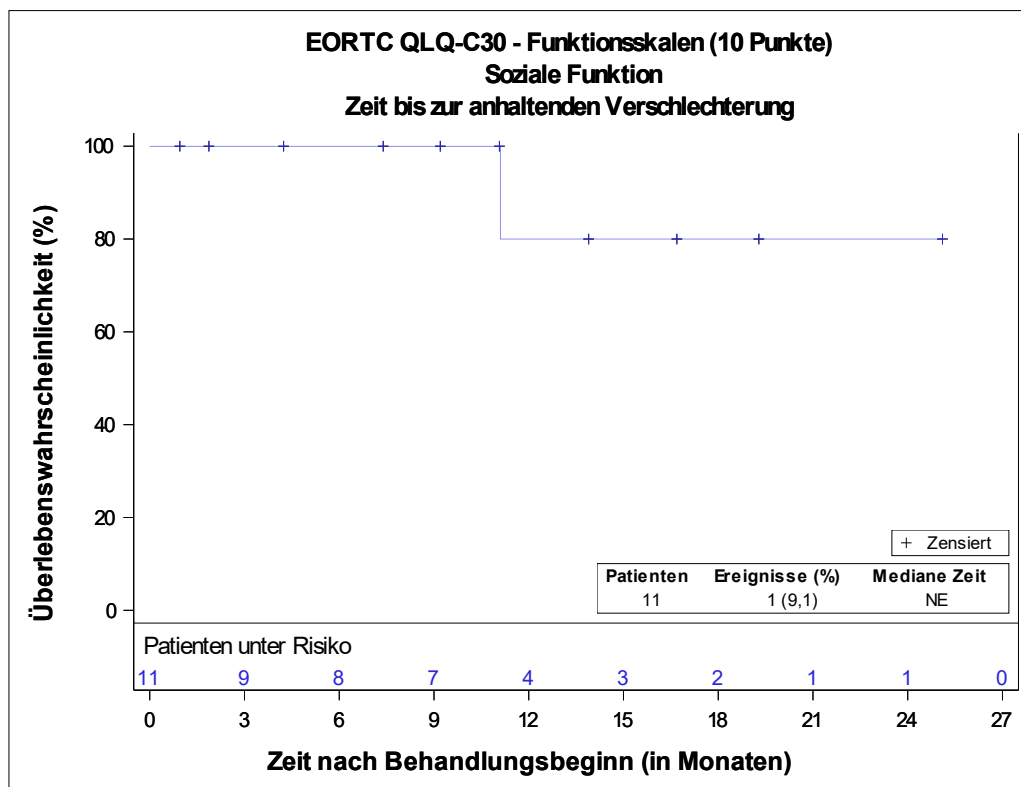
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 142: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

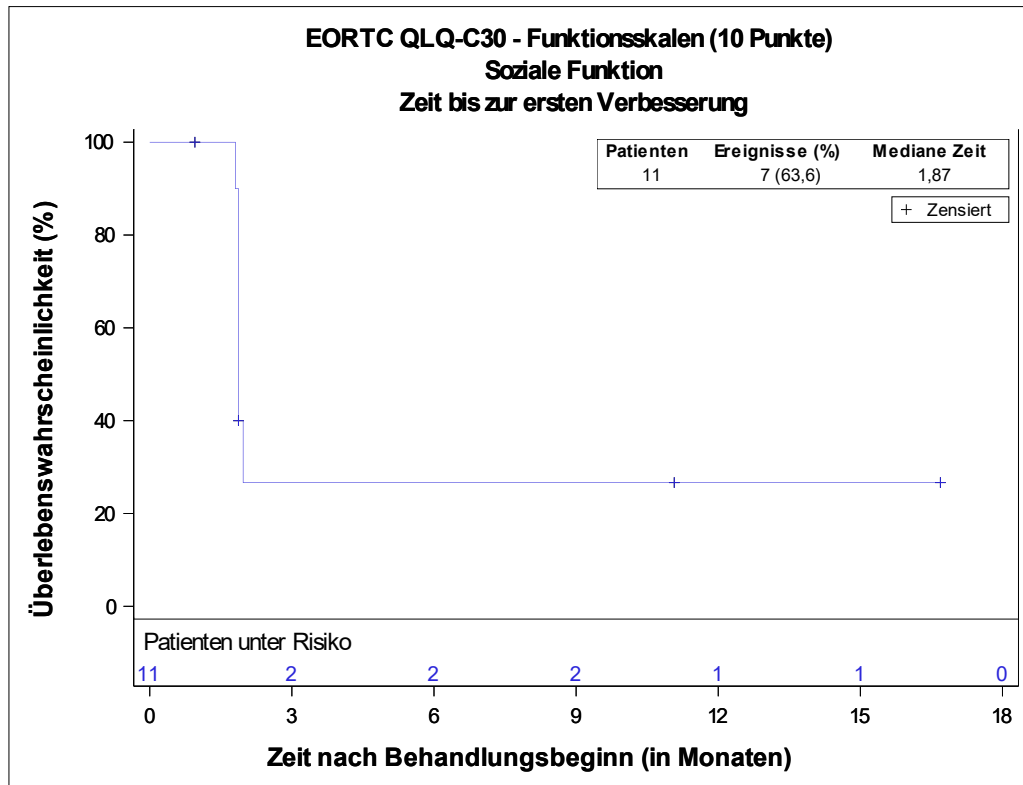
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 143: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,81 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 144: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

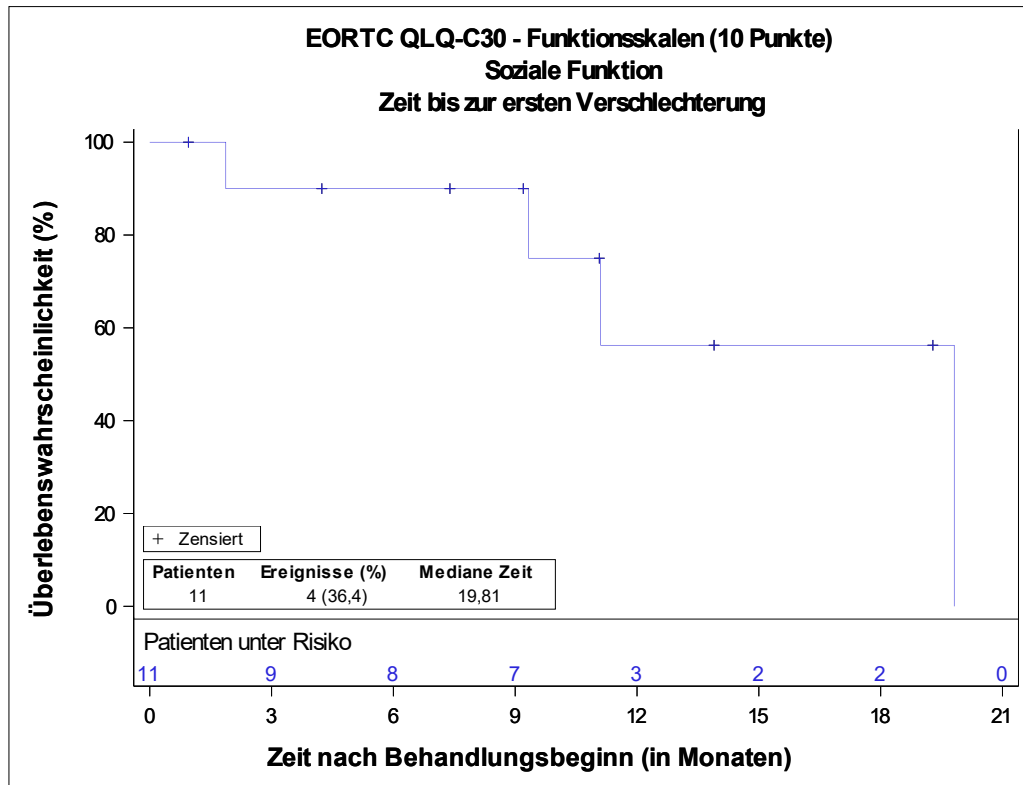
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfasf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 145: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbsf_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 146: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=15)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	7 (70,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (100,0)	0 (0,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

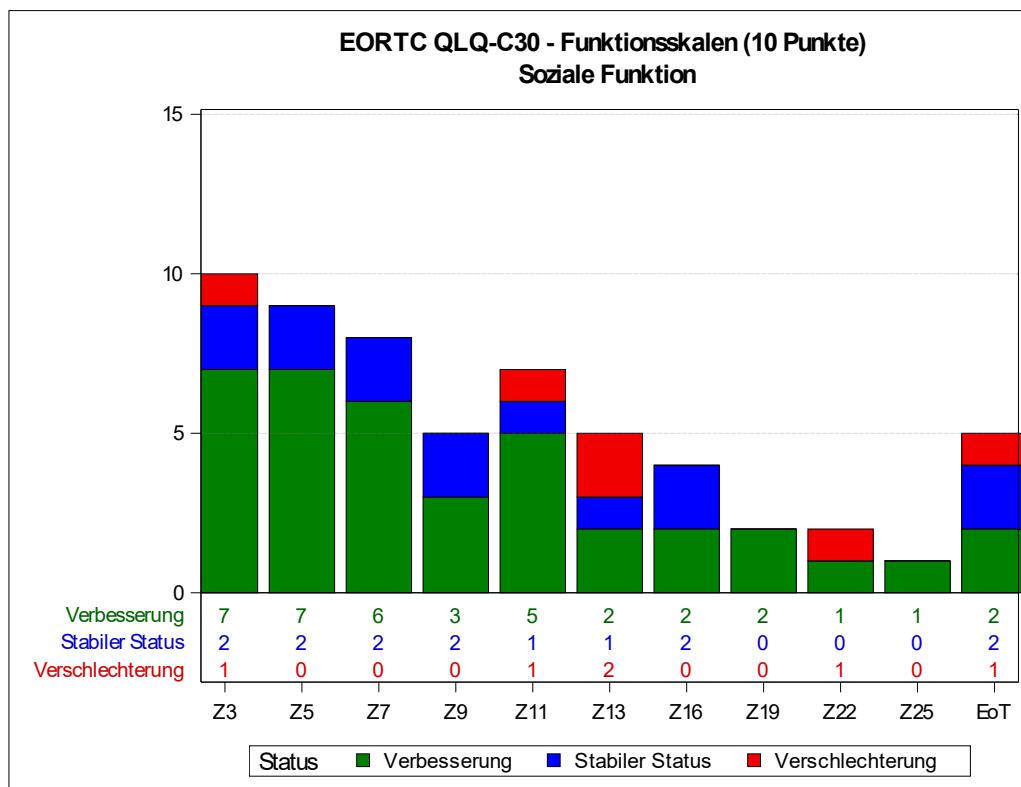
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsf_ch10p2_tasgp3_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 147: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfsfb_10p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 148: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	69,7 (26,69)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	10
LS Mean ^c	28,94
[95%-KI] ^c	[16,33, 41,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	32,75
[95%-KI] ^c	[19,51, 45,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	8
LS Mean ^c	32,18
[95%-KI] ^c	[18,15, 46,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	29,67
[95%-KI] ^c	[11,82, 47,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	33,84
[95%-KI] ^c	[18,83, 48,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,73
[95%-KI] ^c	[-11,05, 24,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	18,76
[95%-KI] ^c	[-1,09, 38,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	13,24
[95%-KI] ^c	[-15,46, 41,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 15)
n ^b	2
LS Mean ^c	-11,76
[95%-KI] ^c	[-40,46, 16,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	29,90
[95%-KI] ^c	[-10,24, 70,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	5
LS Mean ^c	16,34
[95%-KI] ^c	[-1,51, 34,19]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

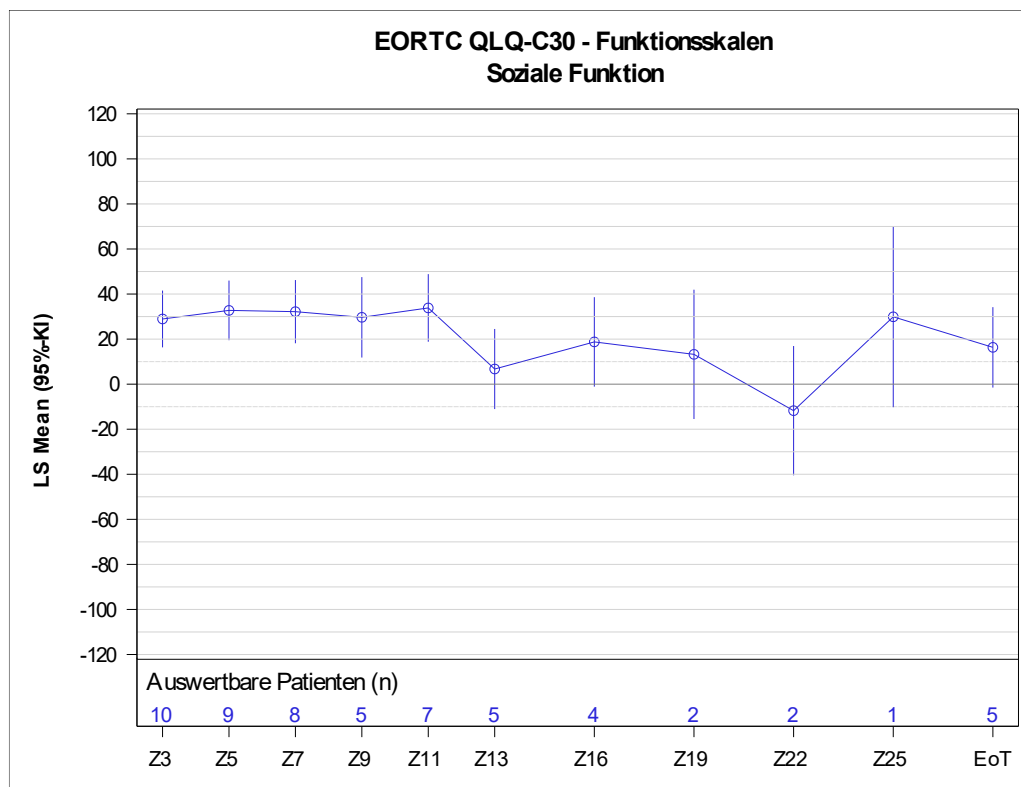
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsfrm_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 149: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsf1p_tasgp3_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M2.3.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 150: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 16)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	16 (100)
CTCAE-Grad < 3	6 (37,5)
CTCAE-Grad ≥ 3	10 (62,5)
CTCAE-Grad 3	8 (50,0)
CTCAE-Grad 4	2 (12,5)
CTCAE-Grad 5	0
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	15 (93,8)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	7 (43,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (31,3)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasgp3_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 151: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 16)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien: 3 oder mehr	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	6 (37,5)
CTCAE-Grad < 3	3 (18,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (18,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	6 (37,5)
CTCAE-Grad < 3	2 (12,5)
CTCAE-Grad ≥ 3	4 (25,0)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	1 (6,3)
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (6,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	6 (37,5)
CTCAE-Grad < 3	2 (12,5)
CTCAE-Grad ≥ 3	4 (25,0)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	1 (6,3)
CTCAE-Grad < 3	1 (6,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

**Anhang 4-M3: Supgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 -
LIBRETTO-001 (nach primärer Diagnose)**

**Anhang 4-M3.0.1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 -
LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose:
Pankreaskarzinom)**

Anhang 4-M3.0.2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	10 (76,9)
Lebend	3 (23,1)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	9,07 [6,80; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	48,1 [18,4; 72,8]
≥ 24 Monate	19,2 [3,0; 45,9]
≥ 36 Monate	0,0 [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	26,32
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

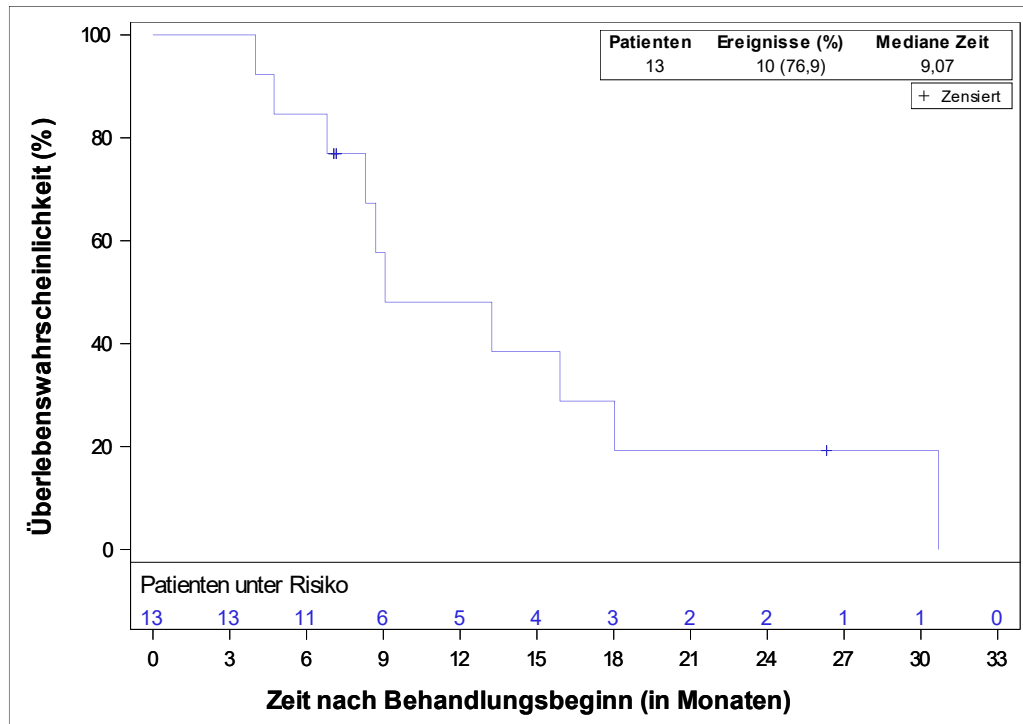
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M3.0.3: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	5 (38,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	4 (30,8)
Zensiert	4 (30,8)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	3 (23,1)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	1 (7,7)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	9,13 [4,01; 16,99]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	44,8 [15,0; 71,1]
≥ 24 Monate	11,2 [0,6; 38,7]
≥ 30 Monate	NE [NE; NE]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	24,80
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_tasg.sas

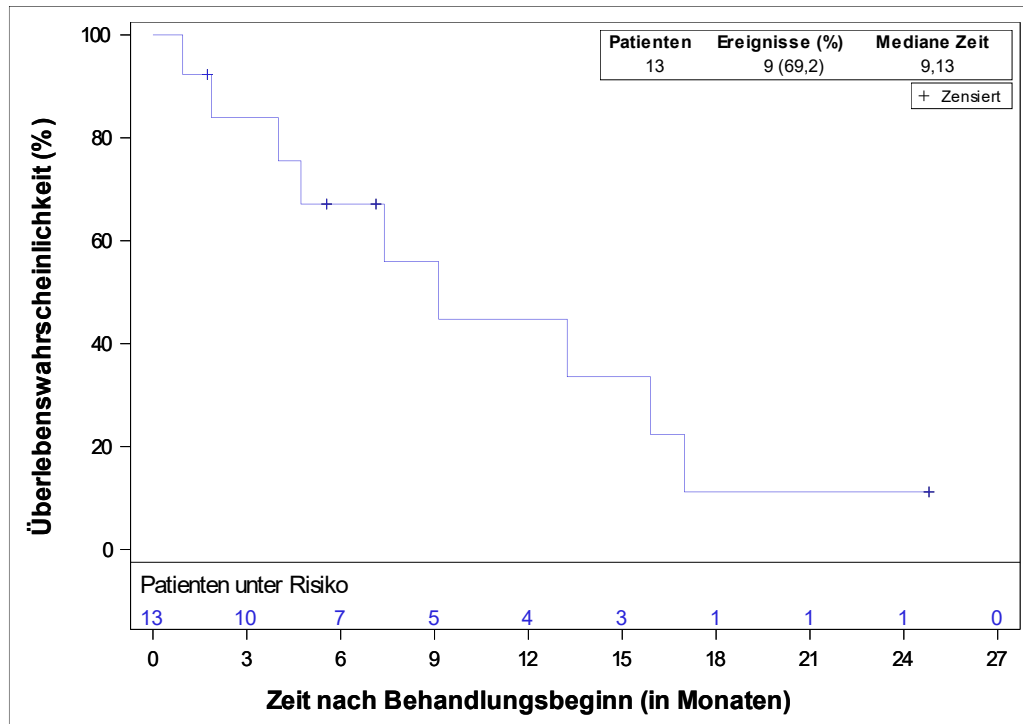
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_pfskm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M3.0.4: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 5: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	4 (30,8)
Stabile Erkrankung (SD)	7 (53,8)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	6 (46,2)
Progressive Erkrankung (PD)	2 (15,4)
Nicht auswertbar	0 (0,0)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	10 (76,9) [46,2; 95,0]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 6: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	4 (30,8) [9,1; 61,4]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 7: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	4
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	2 (50,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	2 (50,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	2 (50,0)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	13,31 [5,55; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	66,7 [5,4; 94,5]
≥ 12 Monate	66,7 [5,4; 94,5]
≥ 18 Monate	0,0 [NE; NE]
≥ 24 Monate	0,0 [NE; NE]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

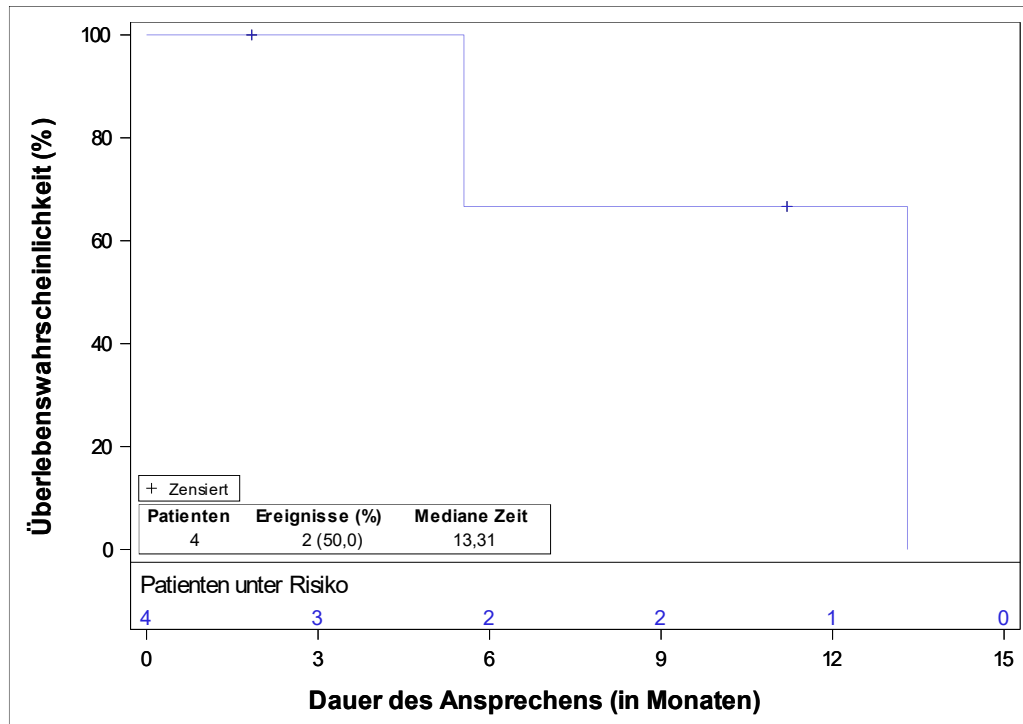
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 9: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	4
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	3,73 (1,87; 13,63)
Q1-Q3	2,79-8,69
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	1 (25,0)
≥ 2 und < 4 Monate	2 (50,0)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	1 (25,0)
max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M3.0.5: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 10: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

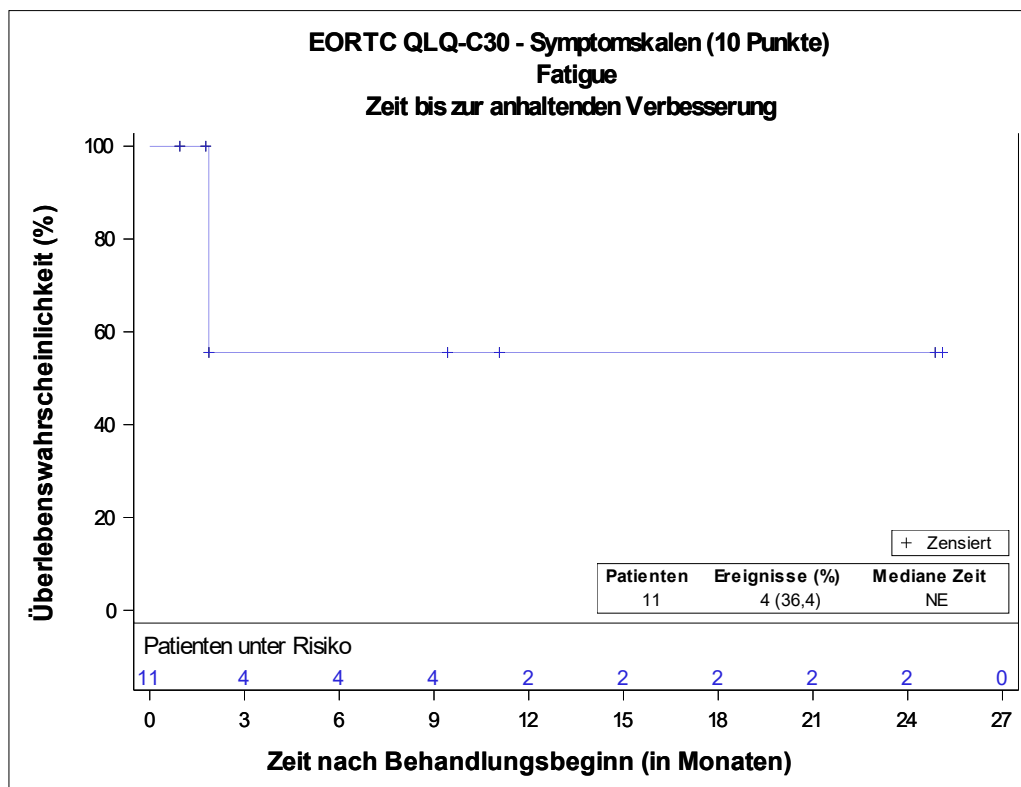
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 11: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

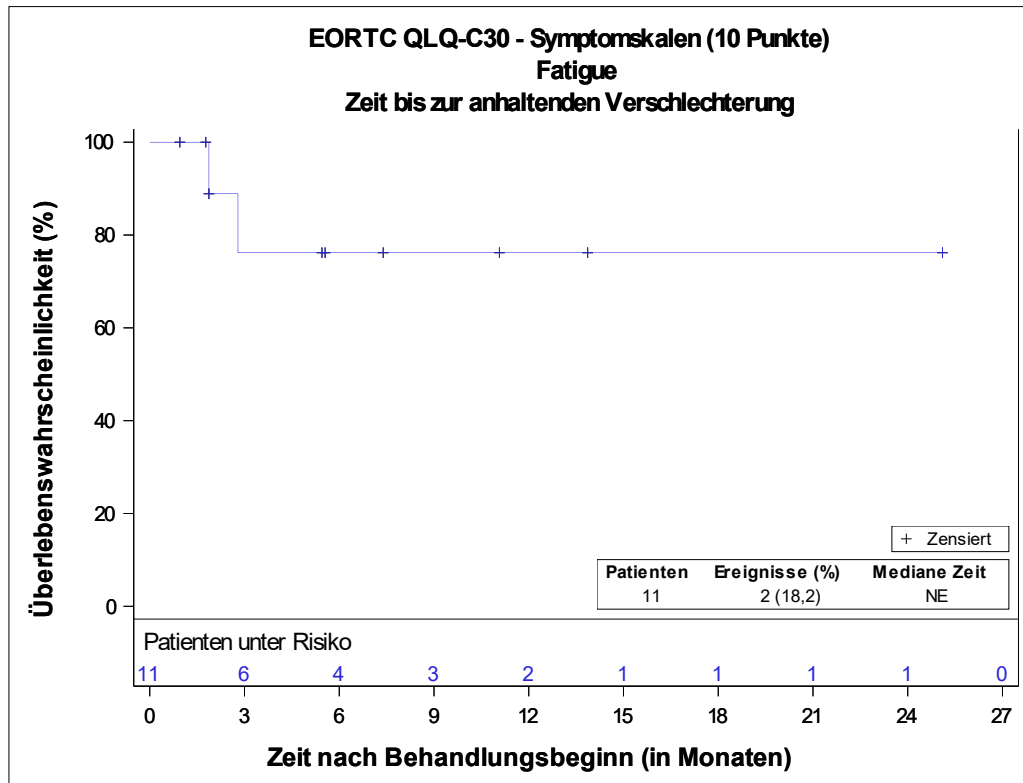
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 12: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbfa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 13: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

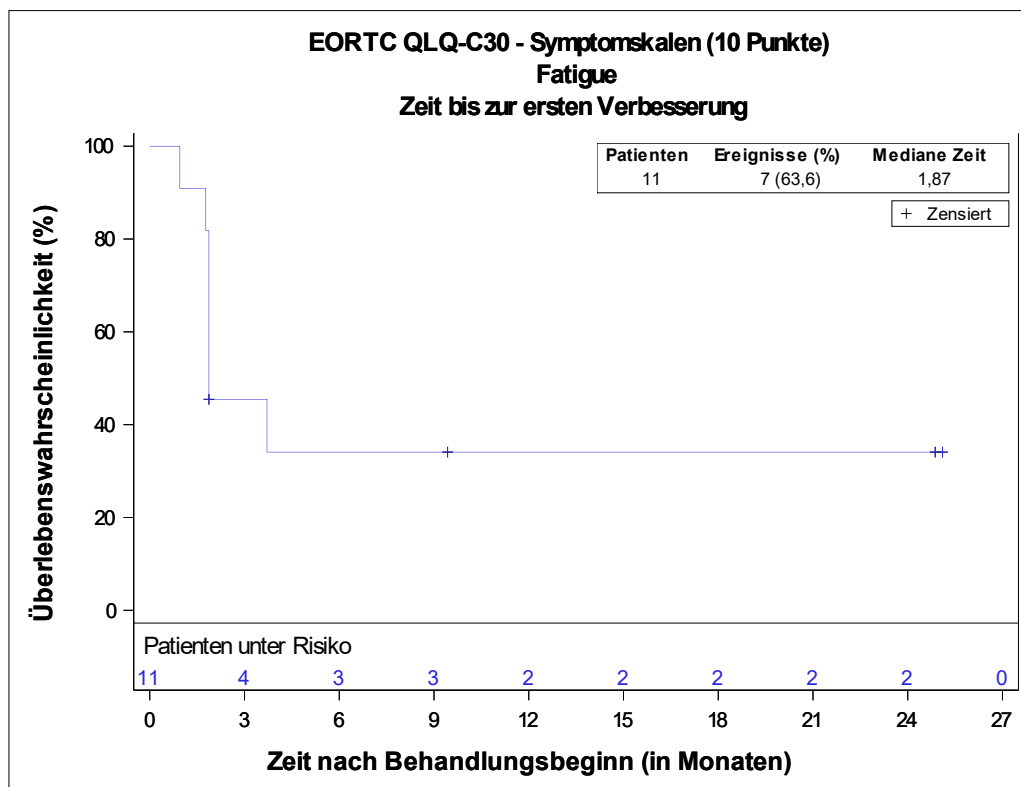
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstffa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 14: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

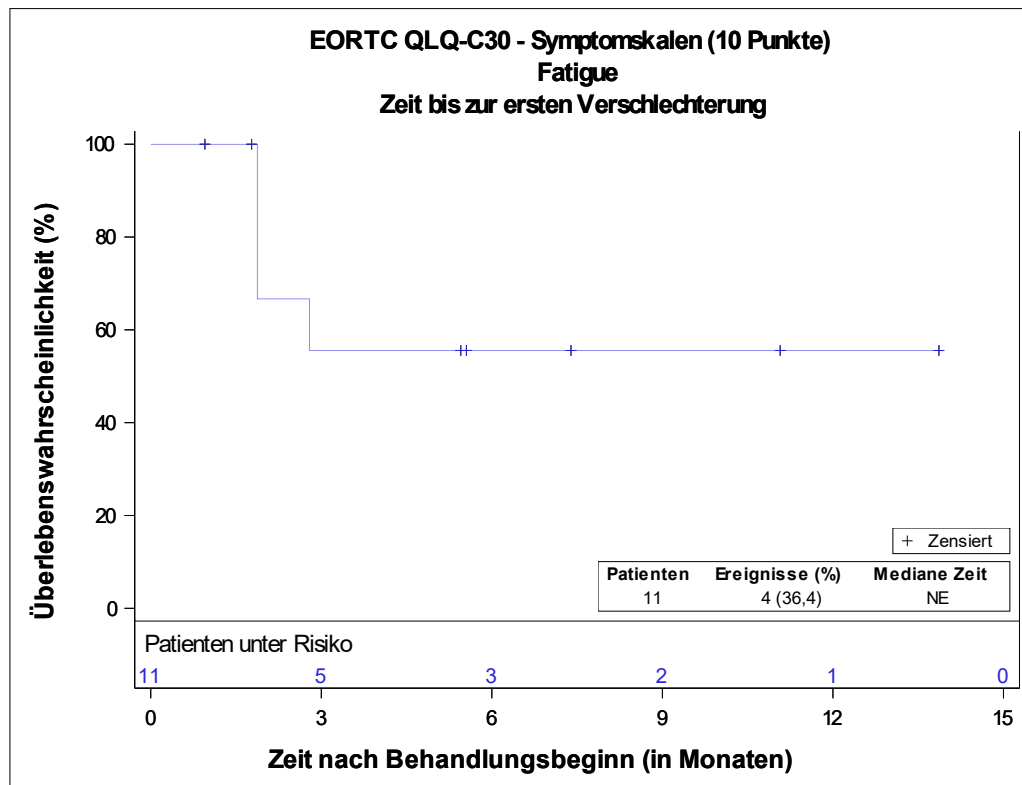
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttfafa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 15: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbfa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 16: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	4 (44,4)	1 (11,1)	4 (44,4)
Zyklus 5 Tag 1	5 (71,4)	0 (0,0)	2 (28,6)
Zyklus 7 Tag 1	5 (71,4)	0 (0,0)	2 (28,6)
Zyklus 9 Tag 1	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

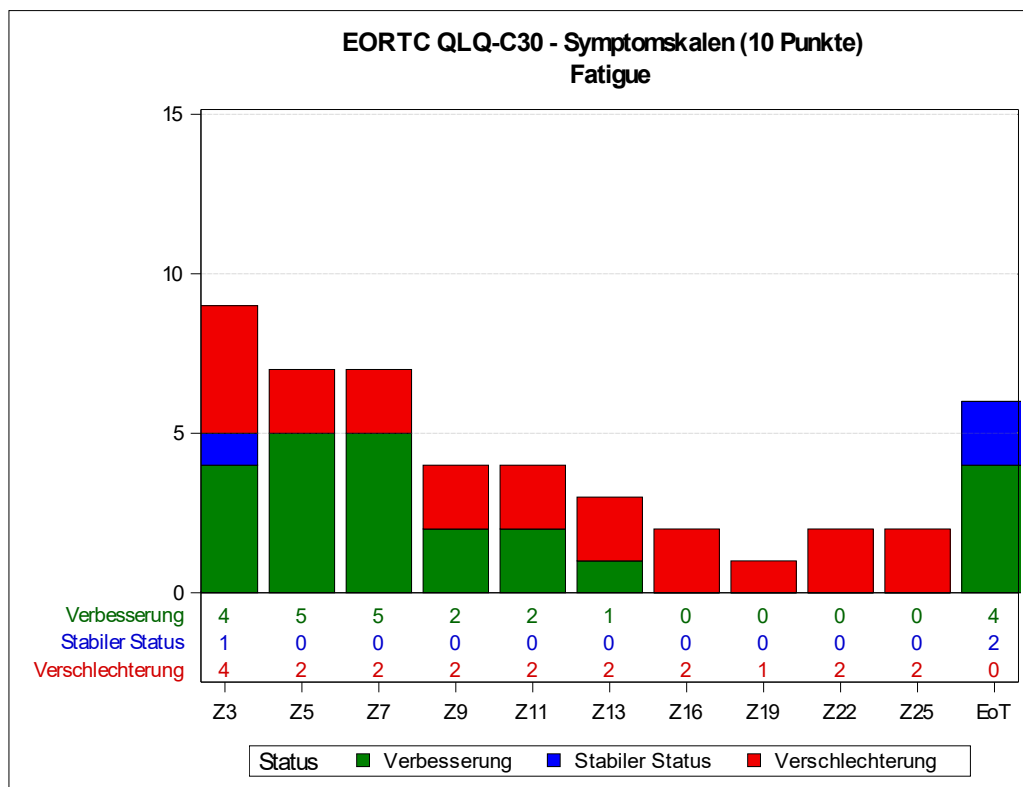
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_a_ch10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 17: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 18: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	39,4 (26,46)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,13
[95%-KI] ^c	[-13,23, 13,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-18,61
[95%-KI] ^c	[-33,81, -3,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-12,26
[95%-KI] ^c	[-27,46, 2,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-14,76
[95%-KI] ^c	[-34,67, 5,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-6,43
[95%-KI] ^c	[-26,34, 13,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	2,85
[95%-KI] ^c	[-20,14, 25,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	27,42
[95%-KI] ^c	[-1,39, 56,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-11,36
[95%-KI] ^c	[-51,83, 29,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	10,75
[95%-KI] ^c	[-18,06, 39,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-0,36
[95%-KI] ^c	[-29,17, 28,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,34
[95%-KI] ^c	[-26,64, 5,97]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

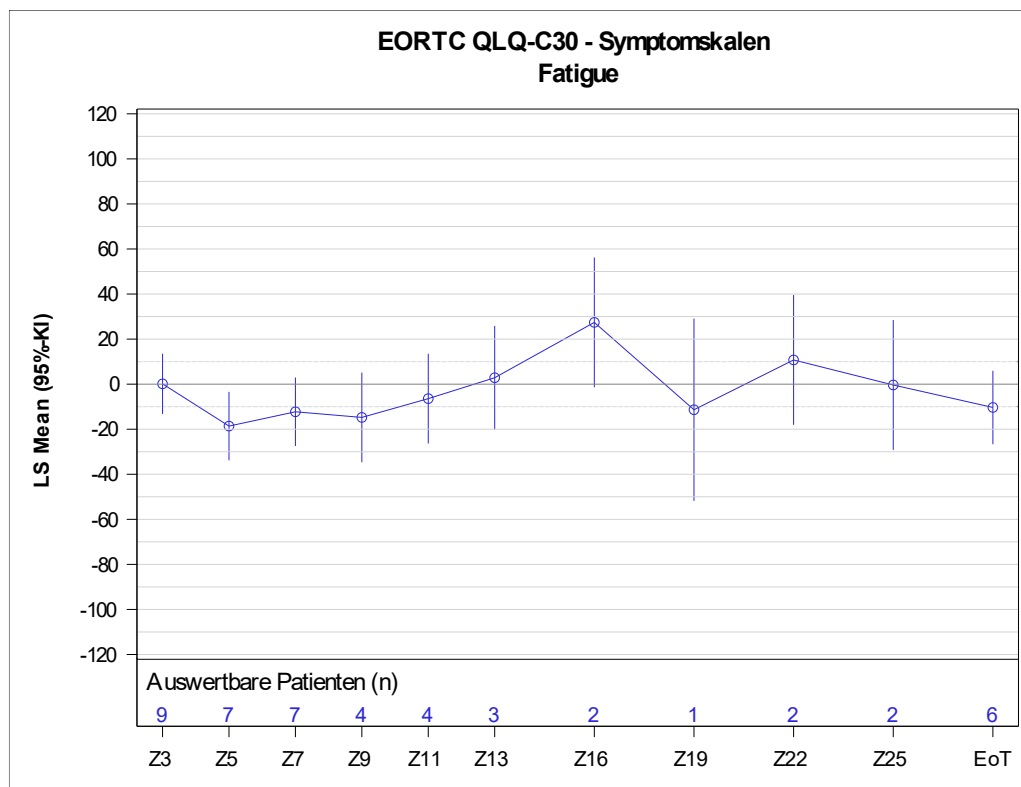
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 20: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

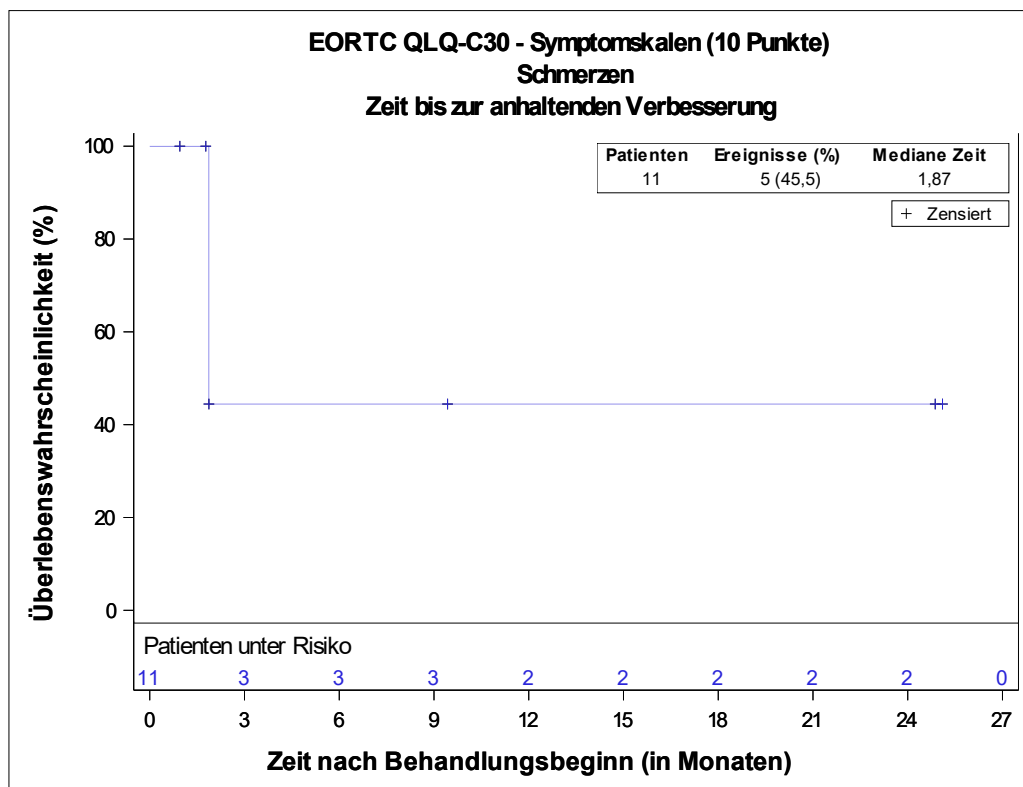
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

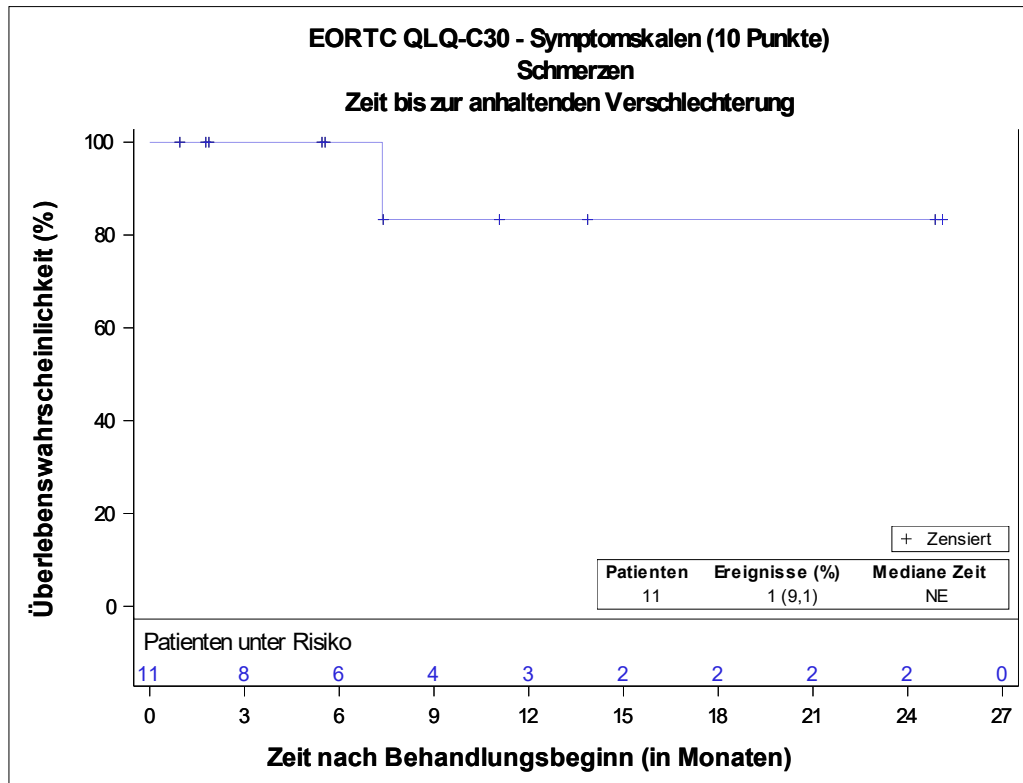
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung des Symptomscores Schmerzen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 22: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbpa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

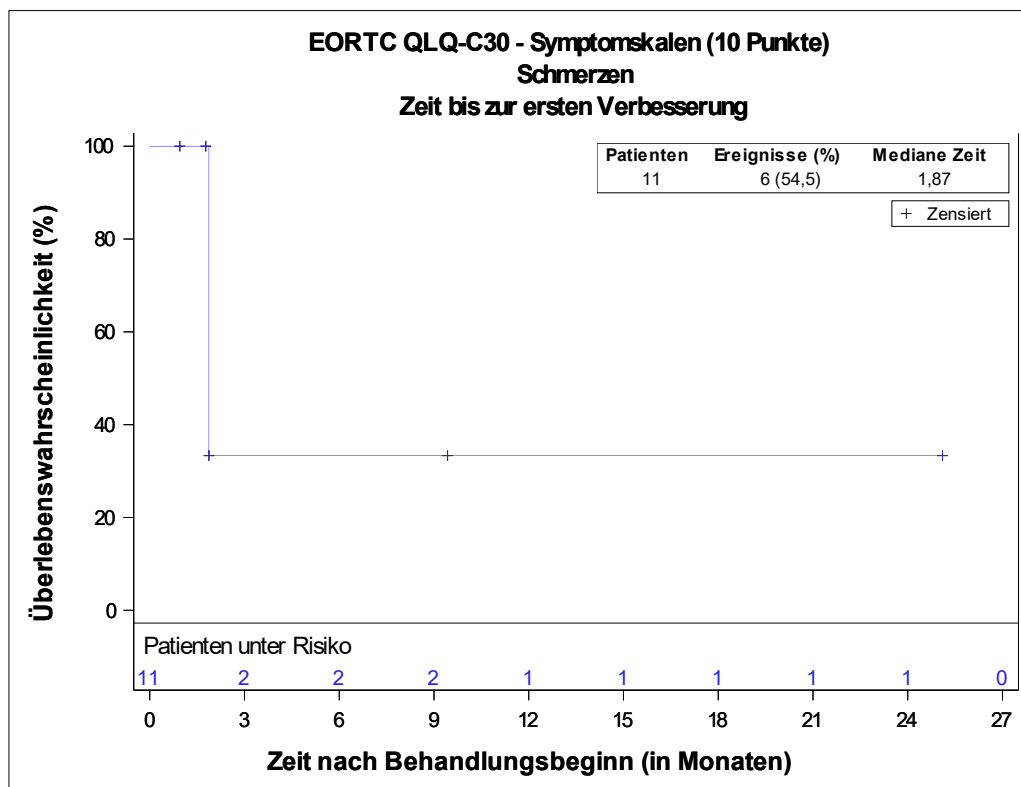
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 23: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,87 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 24: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

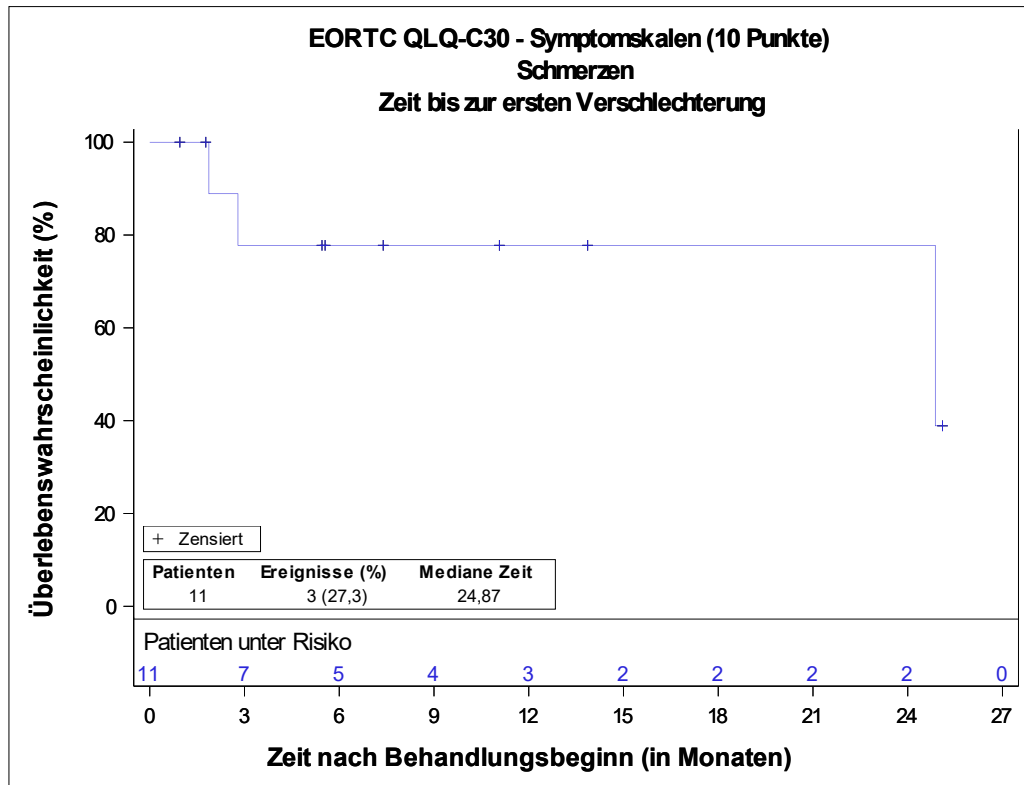
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 25: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbpa_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Tabelle 26: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	6 (66,7)	1 (11,1)	2 (22,2)
Zyklus 5 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

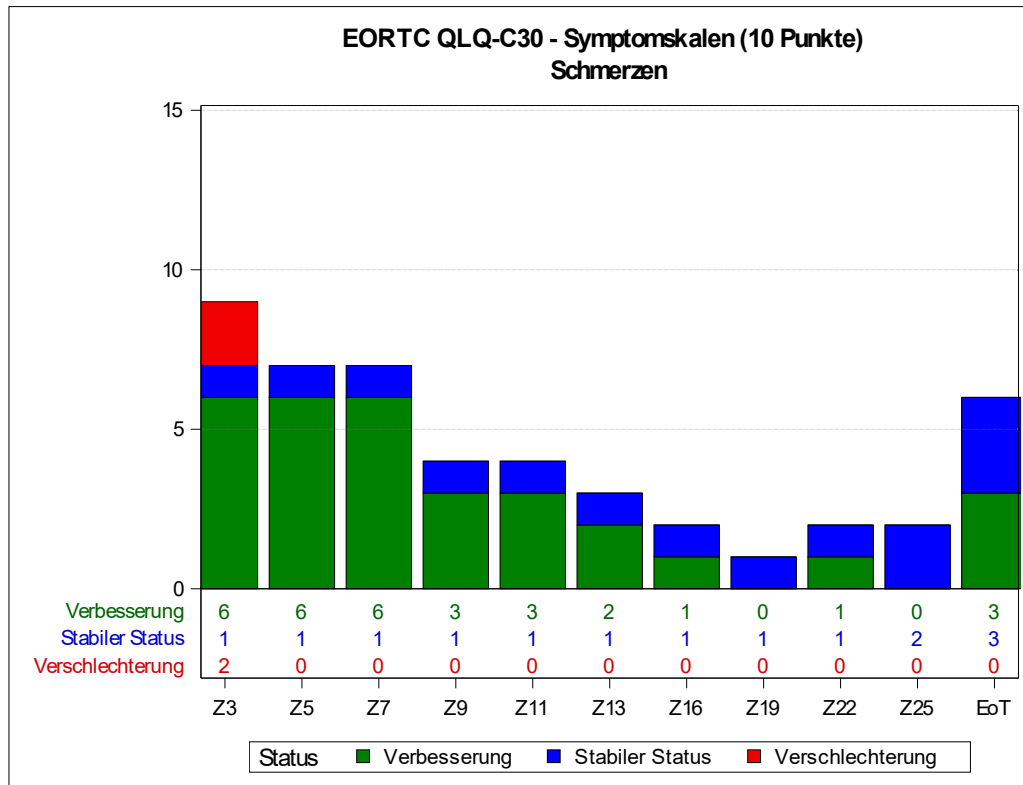
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_tasgo_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 27: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspabc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 28: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	45,5 (38,07)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-18,07
[95%-KI] ^c	[-32,89, -3,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-28,13
[95%-KI] ^c	[-45,15, -11,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-35,28
[95%-KI] ^c	[-52,30, -18,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-35,56
[95%-KI] ^c	[-57,62, -13,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-35,56
[95%-KI] ^c	[-57,62, -13,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-36,08
[95%-KI] ^c	[-61,75, -10,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-38,48
[95%-KI] ^c	[-70,45, -6,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-37,13
[95%-KI] ^c	[-82,07, 7,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-38,48
[95%-KI] ^c	[-70,45, -6,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-30,15
[95%-KI] ^c	[-62,12, 1,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-33,23
[95%-KI] ^c	[-51,24, -15,23]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

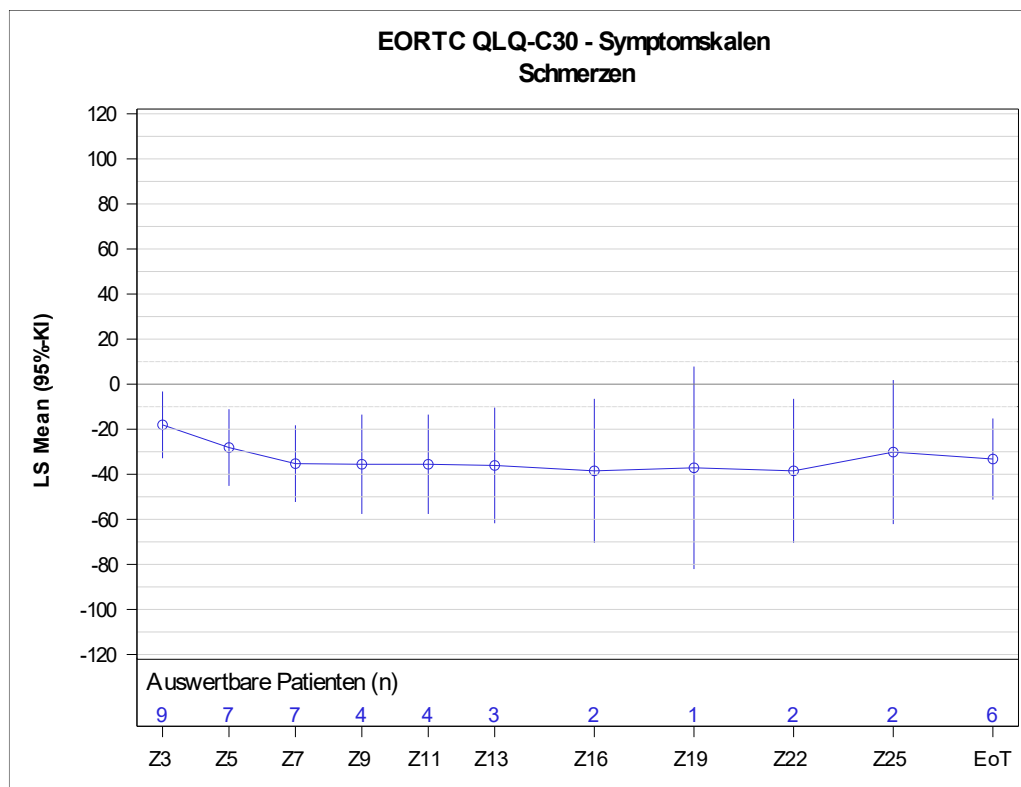
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_tasgco_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 30: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

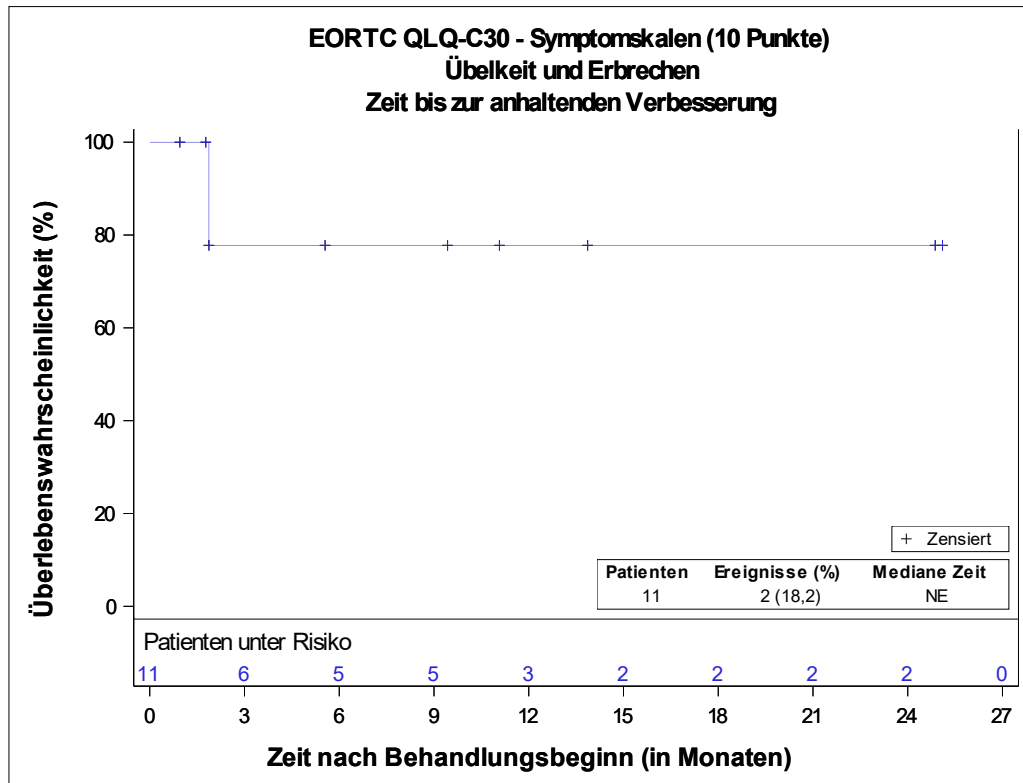
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 31: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

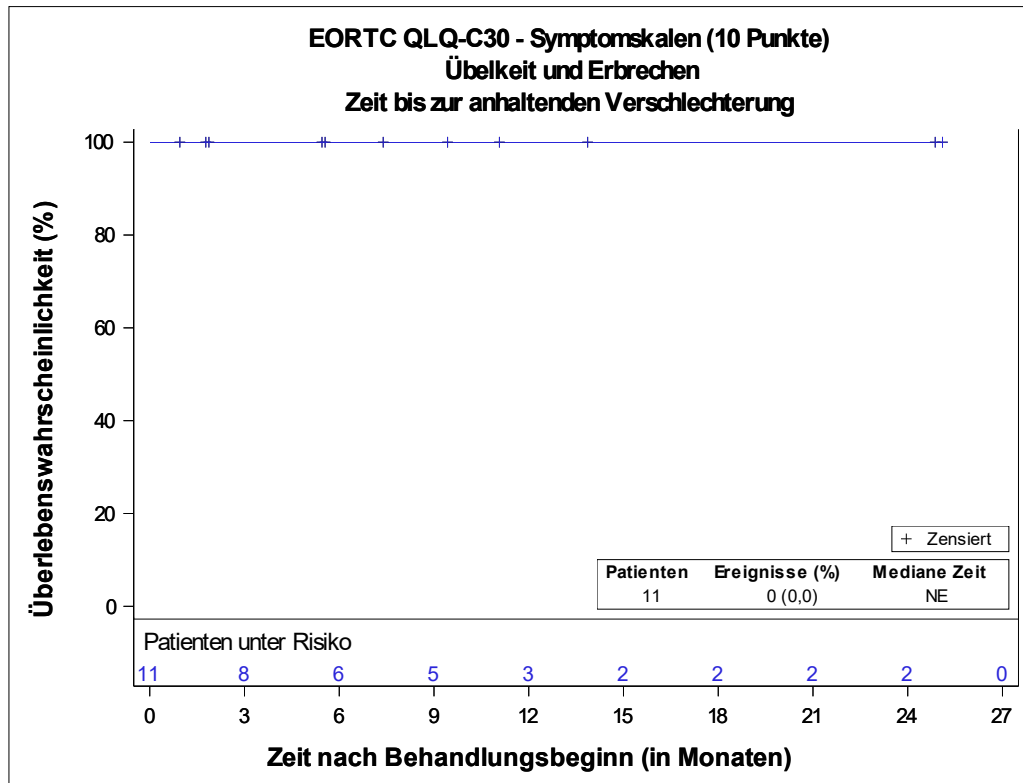
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 32: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 33: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

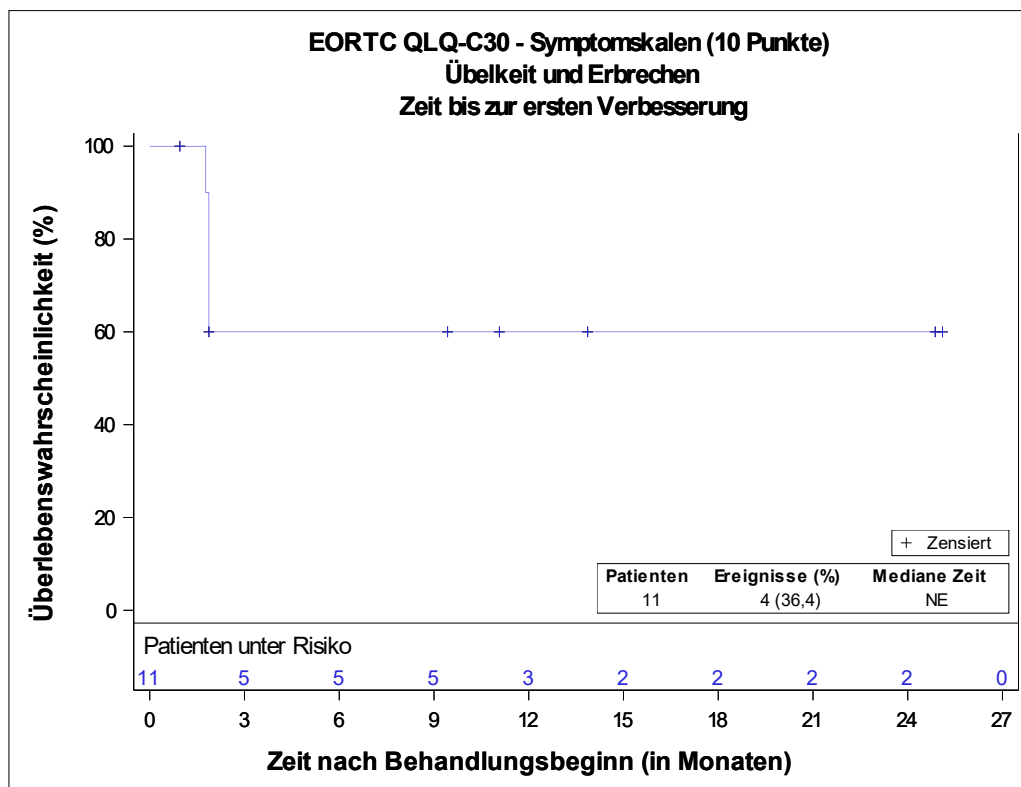
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfnv_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 34: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

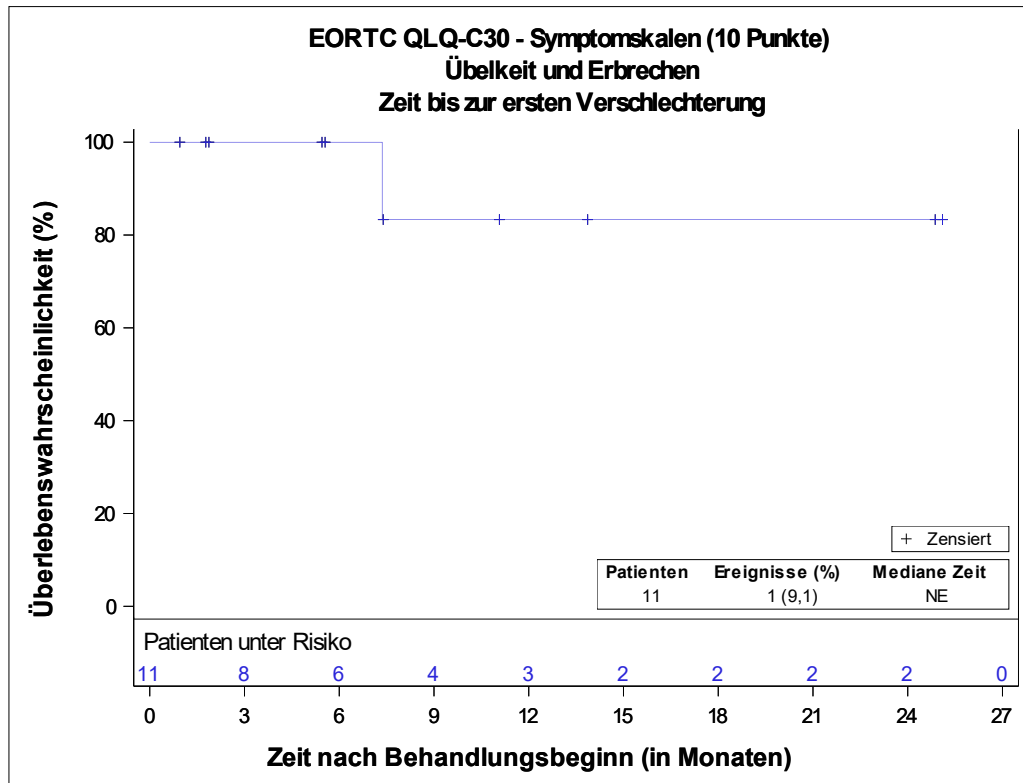
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfanv_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 35: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbnv_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 36: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	4 (66,7)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

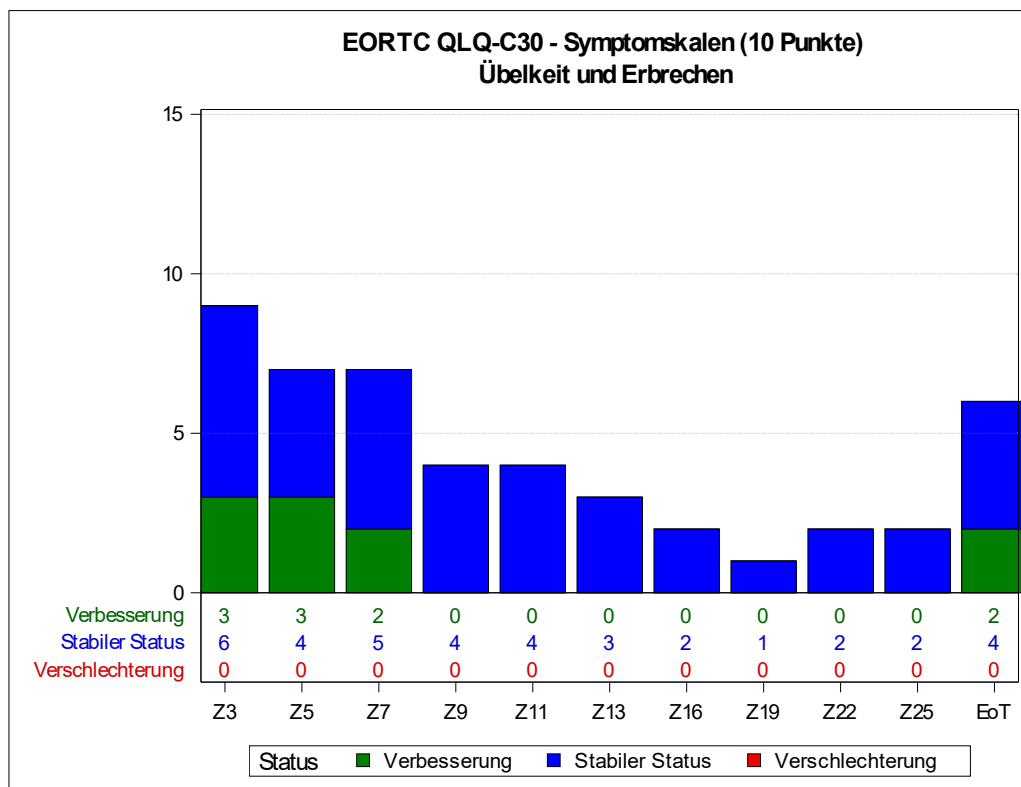
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 37: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 38: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	7,6 (11,46)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-4,56
[95%-KI] ^c	[-6,69, -2,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-4,93
[95%-KI] ^c	[-7,36, -2,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-2,54
[95%-KI] ^c	[-4,98, -0,11]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-6,50, -0,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-6,50, -0,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-6,99, 0,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-7,80, 1,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-9,66, 3,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-7,80, 1,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-3,27
[95%-KI] ^c	[-7,80, 1,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,42
[95%-KI] ^c	[-5,08, 0,23]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

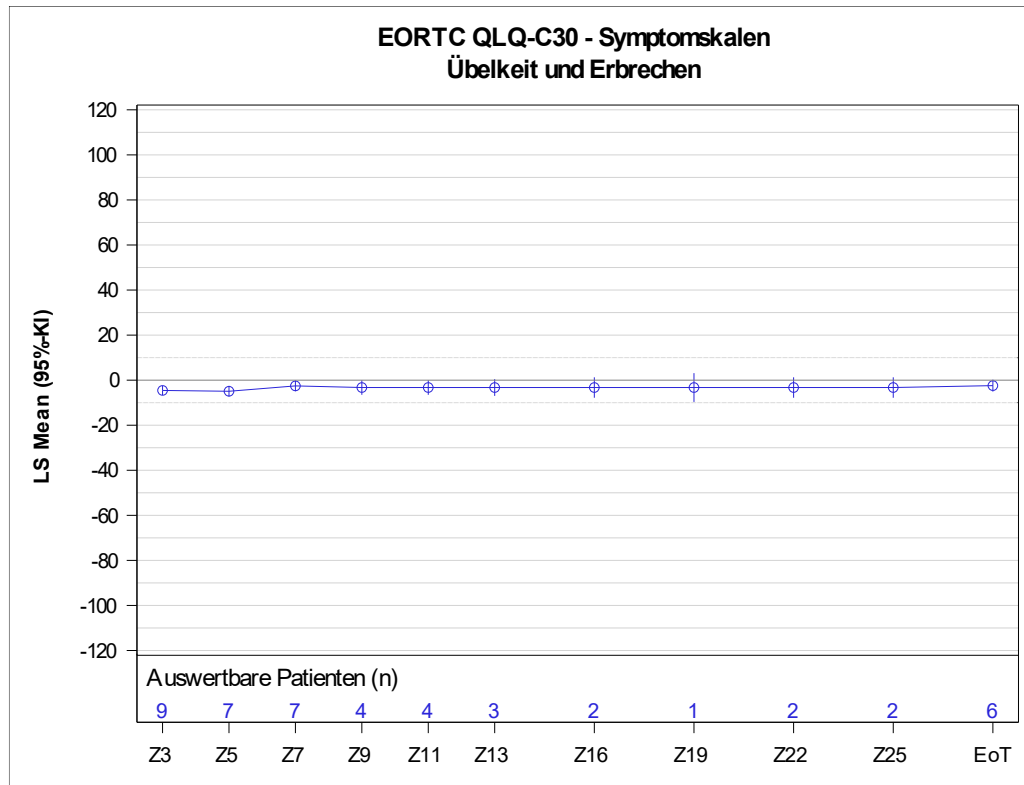
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 39: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 40: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,11 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

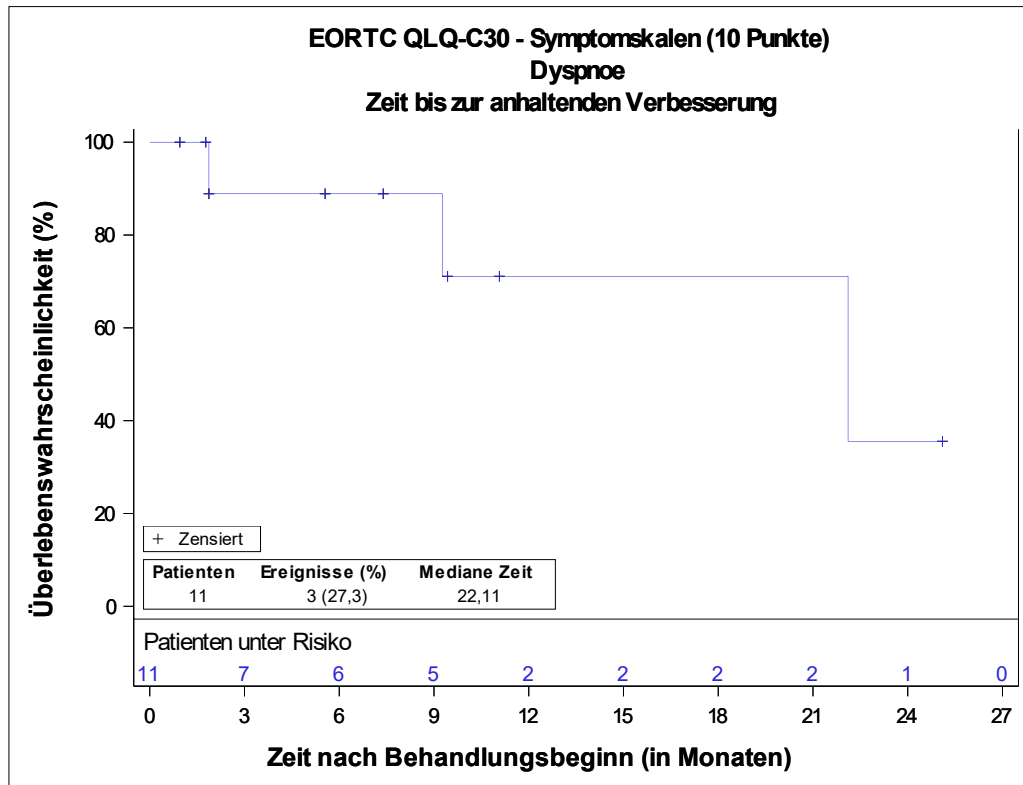
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_tasgo_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 41: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

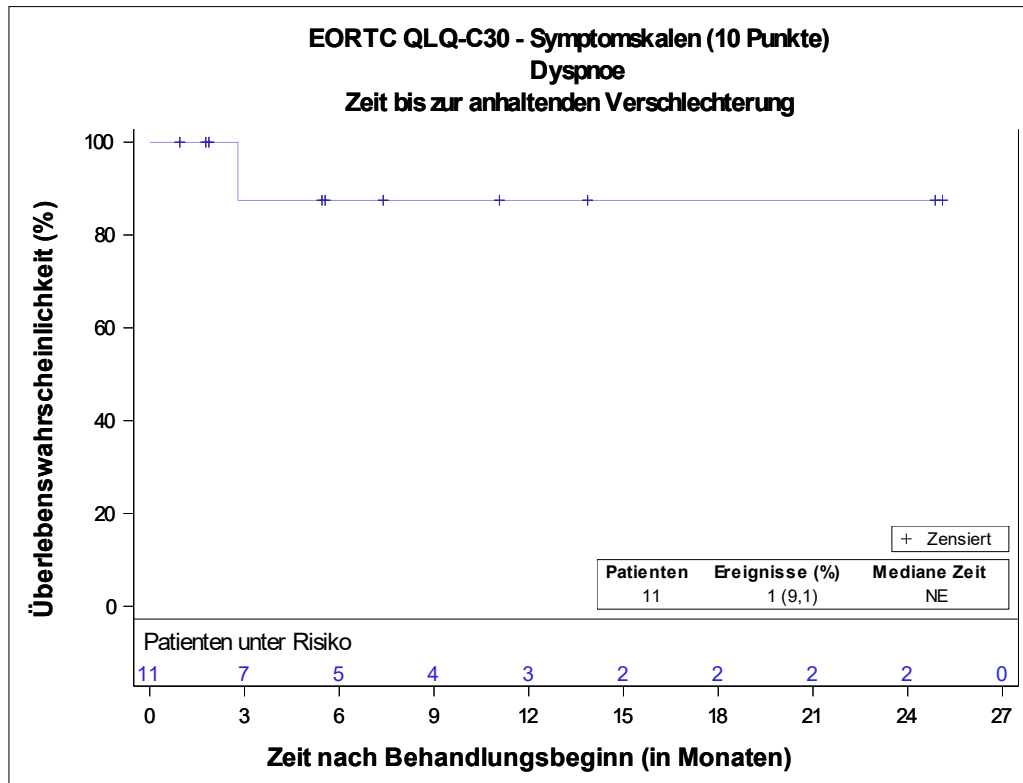
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 42: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 43: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

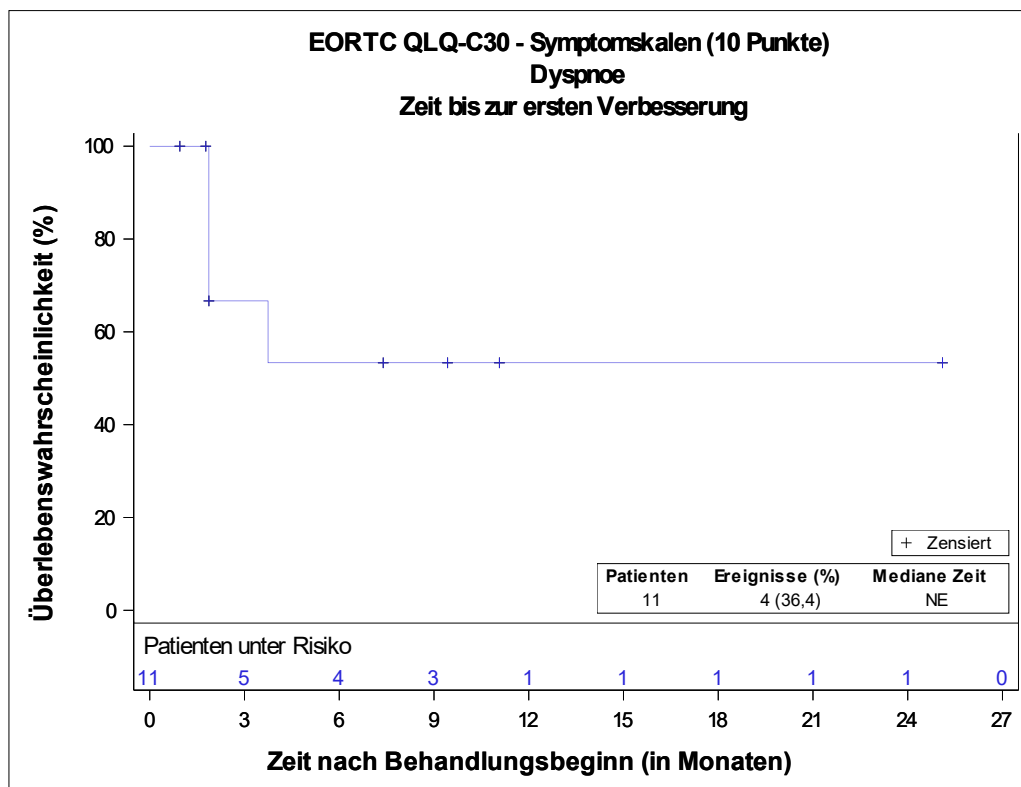
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 44: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

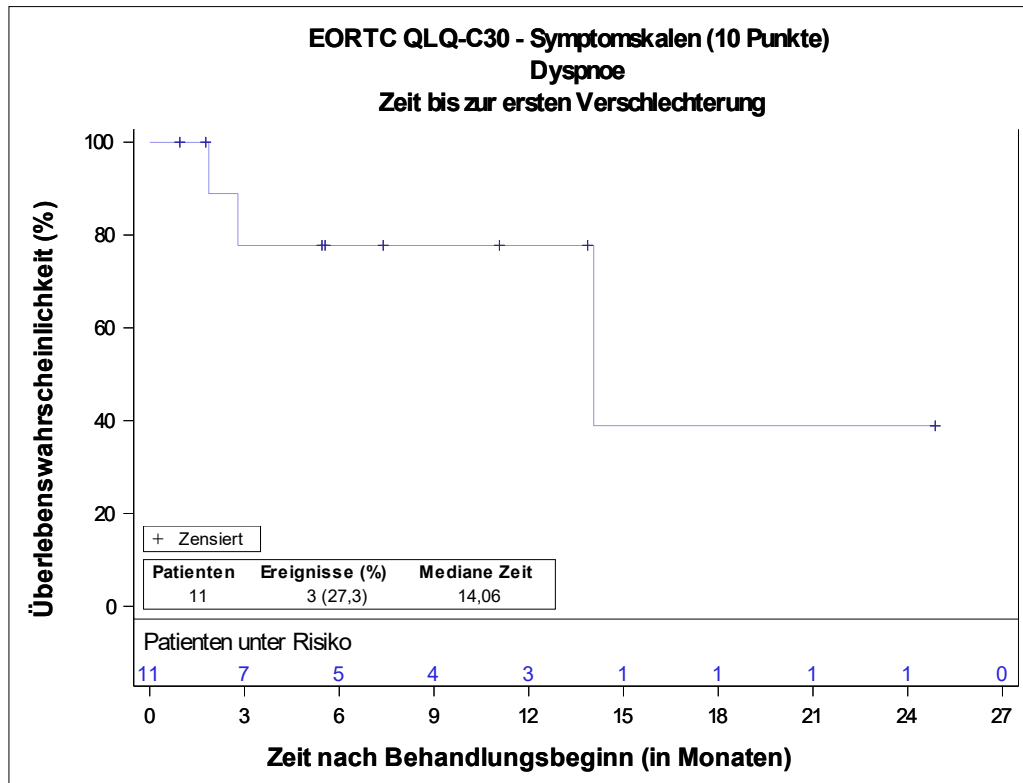
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 45: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 46: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
Zyklus 5 Tag 1	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (16,7)	5 (83,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

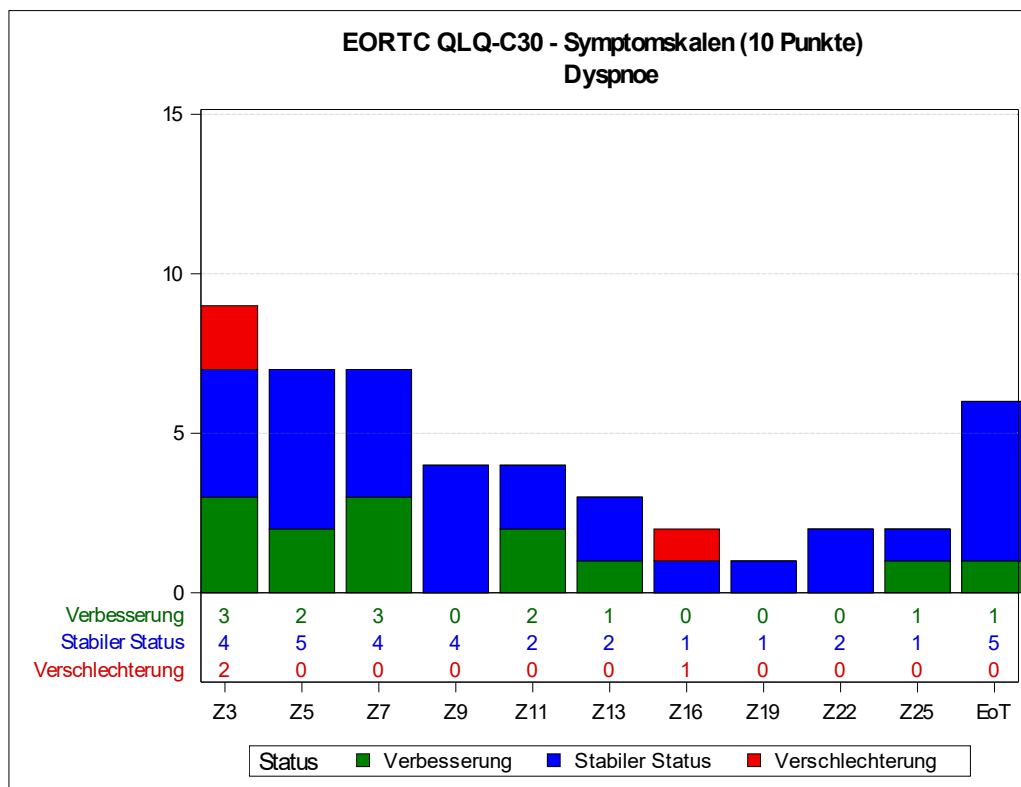
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdych10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 47: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdyc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 48: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	24,2 (26,21)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,96
[95%-KI] ^c	[-13,42, 15,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-12,68
[95%-KI] ^c	[-29,01, 3,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-12,68
[95%-KI] ^c	[-29,01, 3,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,30
[95%-KI] ^c	[-22,88, 20,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-17,97
[95%-KI] ^c	[-39,54, 3,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,15
[95%-KI] ^c	[-35,05, 14,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	15,37
[95%-KI] ^c	[-15,13, 45,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-8,09
[95%-KI] ^c	[-51,61, 35,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,30
[95%-KI] ^c	[-31,80, 29,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-17,97
[95%-KI] ^c	[-48,46, 12,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-6,86
[95%-KI] ^c	[-24,48, 10,77]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

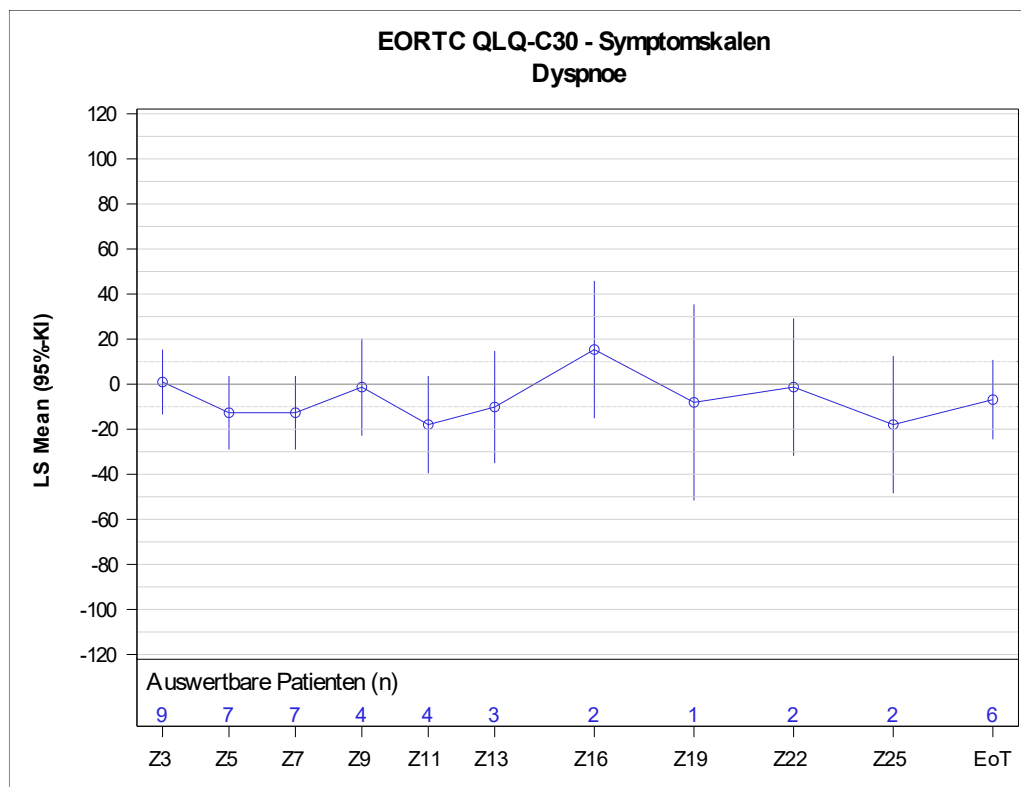
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdym_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 49: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdylp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 50: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

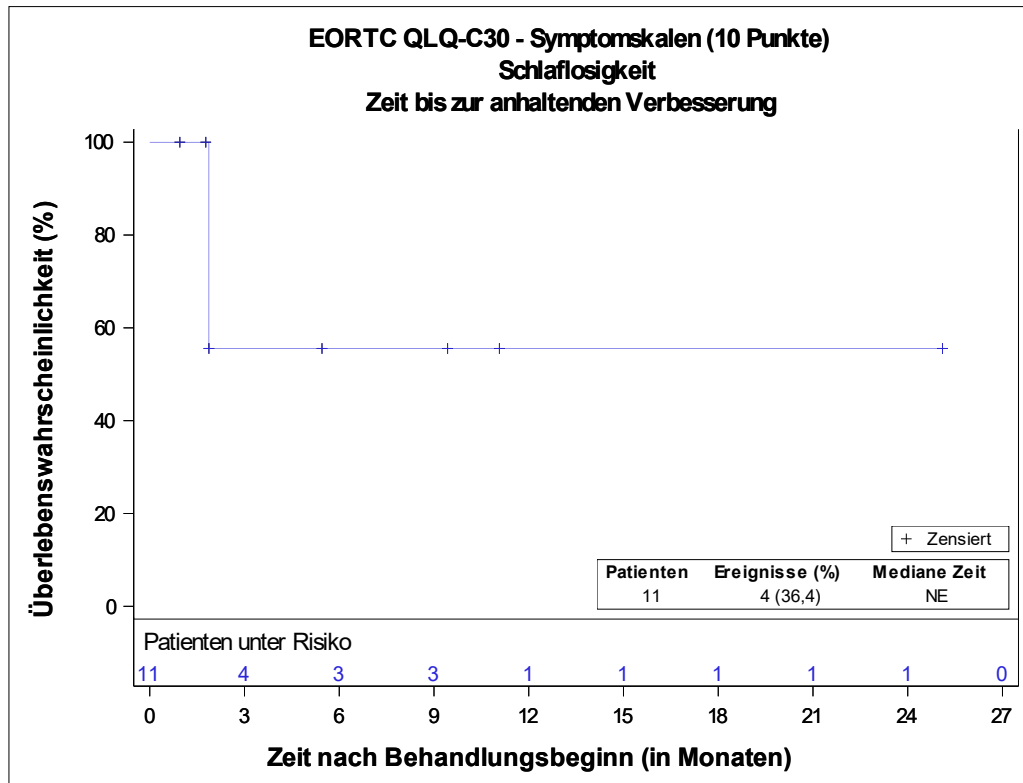
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 51: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

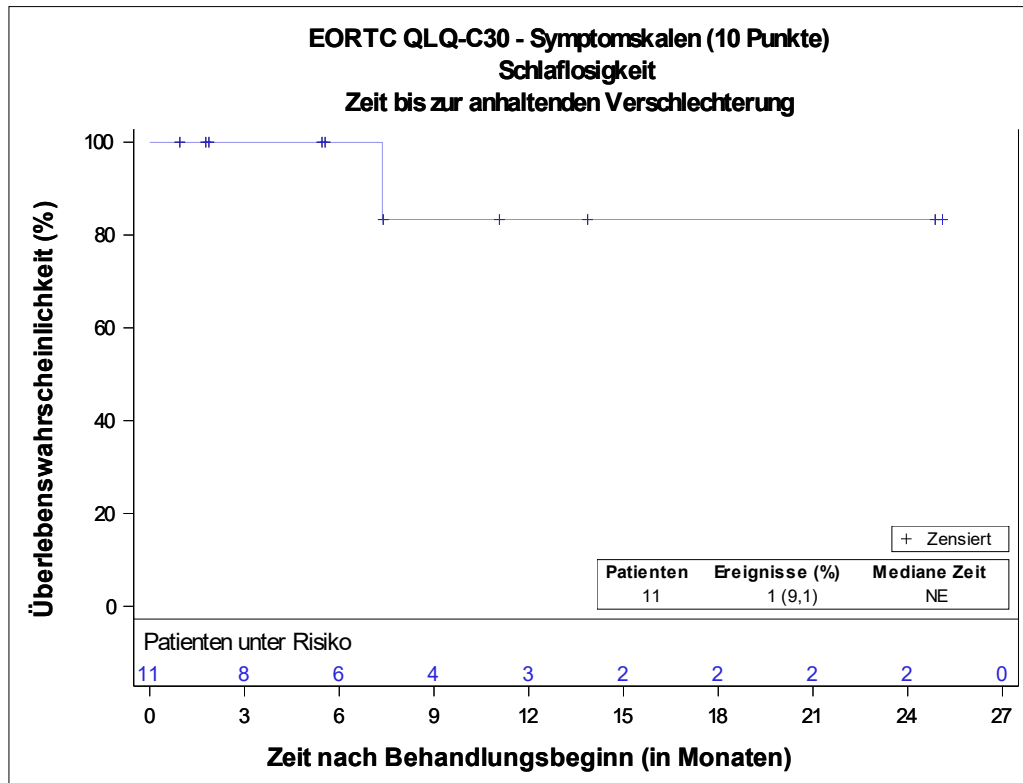
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdasl_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 52: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbsl_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

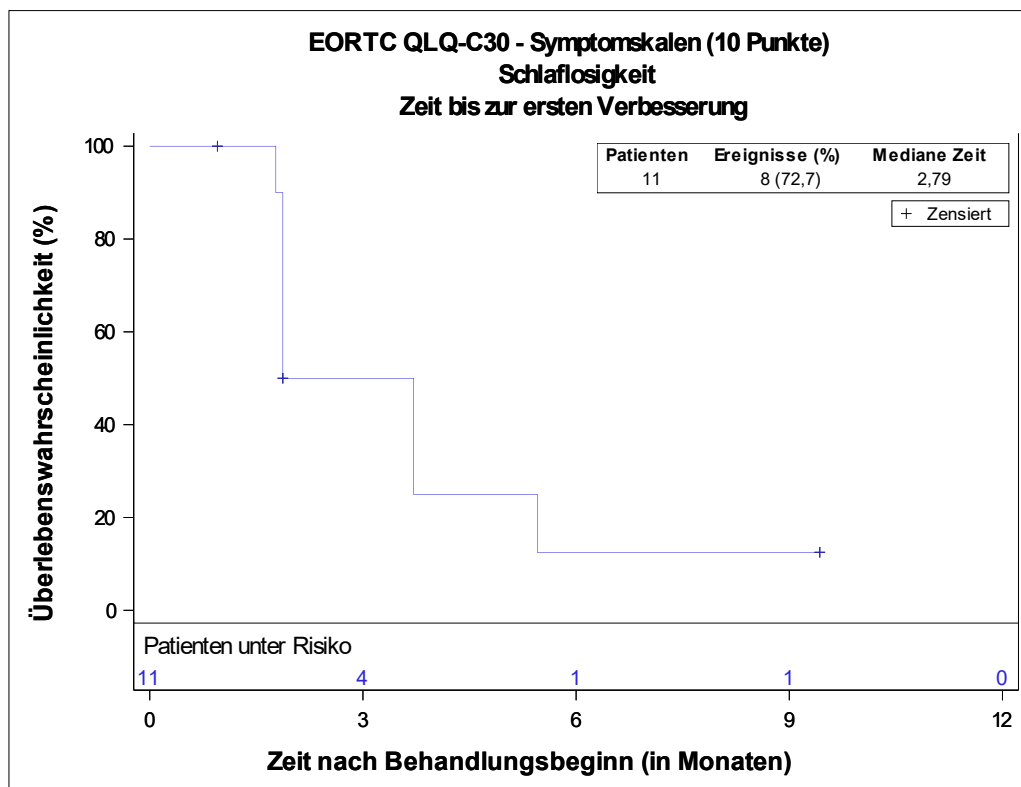
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 53: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (72,7)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (27,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,79 [1,77; 5,45]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfsl_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 54: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

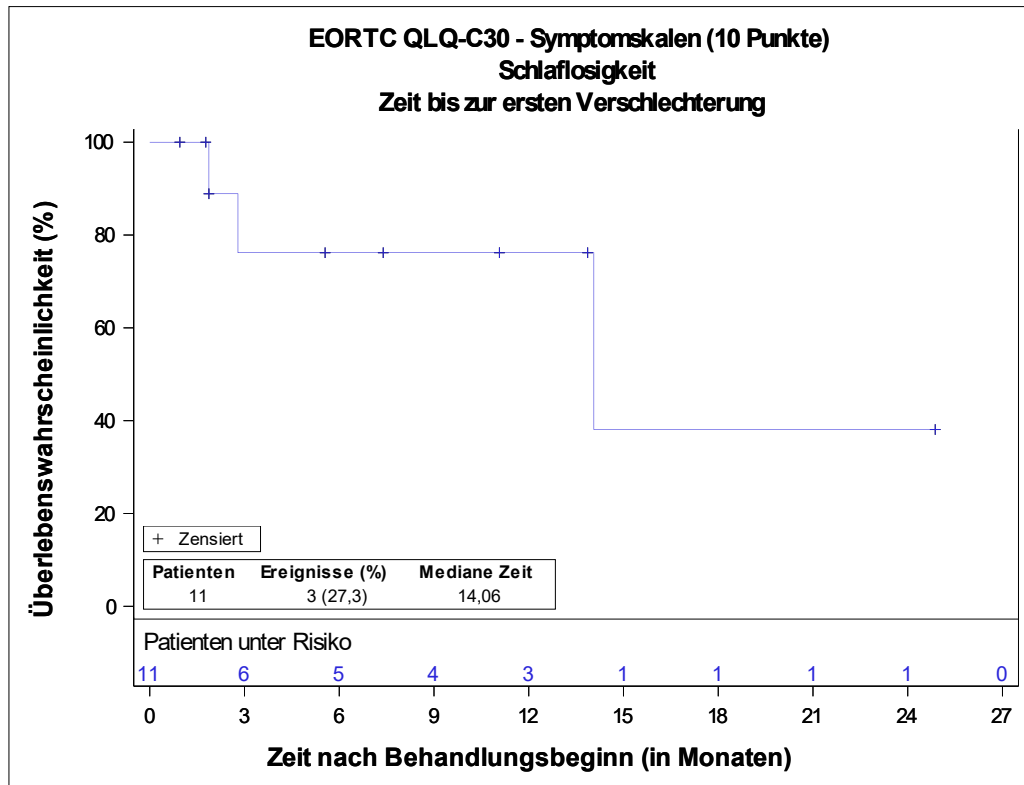
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 55: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 56: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Zyklus 5 Tag 1	6 (85,7)	0 (0,0)	1 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

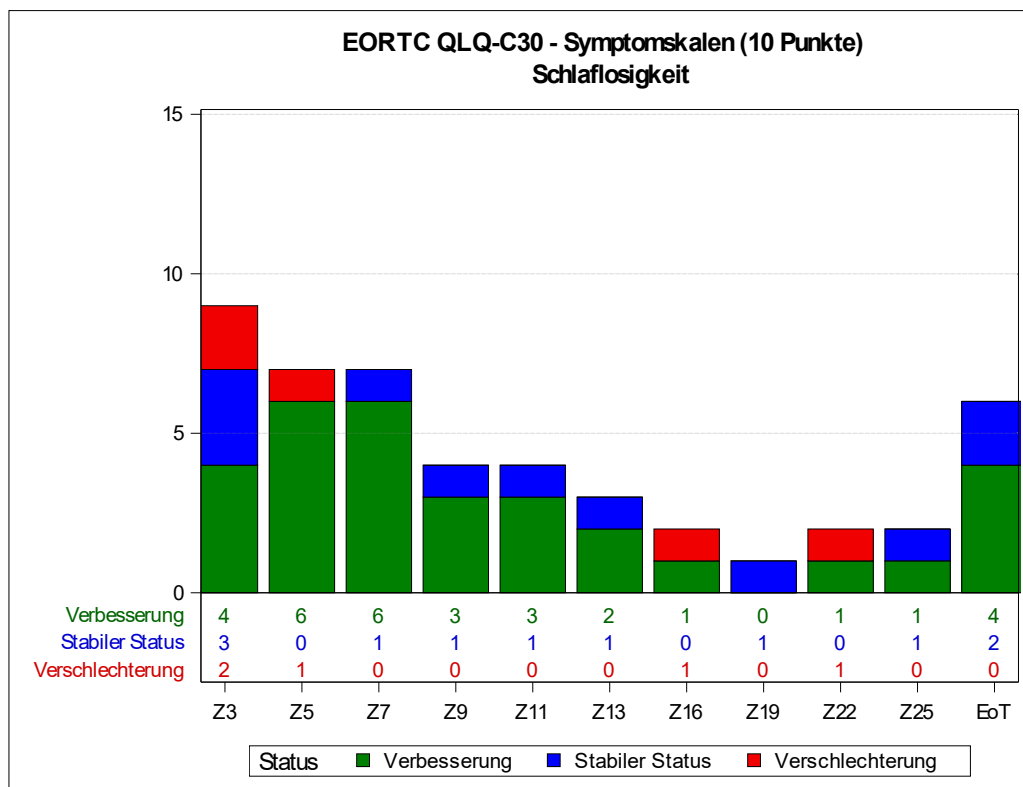
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_tasgco_eff.rf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 57: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslbc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 58: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	39,4 (32,72)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-17,26
[95%-KI] ^c	[-33,81, -0,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-27,69
[95%-KI] ^c	[-46,42, -8,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-37,21
[95%-KI] ^c	[-55,95, -18,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-38,43
[95%-KI] ^c	[-63,15, -13,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-38,43
[95%-KI] ^c	[-63,15, -13,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-35,59
[95%-KI] ^c	[-64,21, -6,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-13,65
[95%-KI] ^c	[-48,77, 21,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-13,65
[95%-KI] ^c	[-63,19, 35,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-13,65
[95%-KI] ^c	[-48,77, 21,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-30,31
[95%-KI] ^c	[-65,44, 4,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-30,10
[95%-KI] ^c	[-50,29, -9,91]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

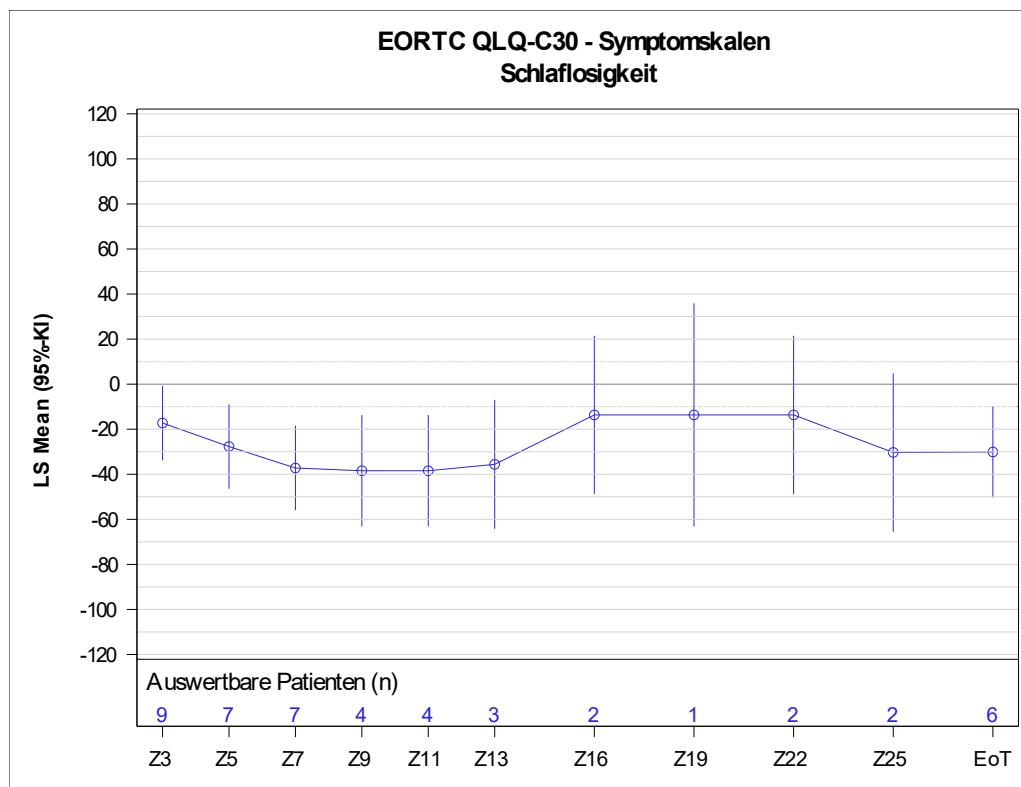
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsslrn_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 59: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqssllp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 60: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

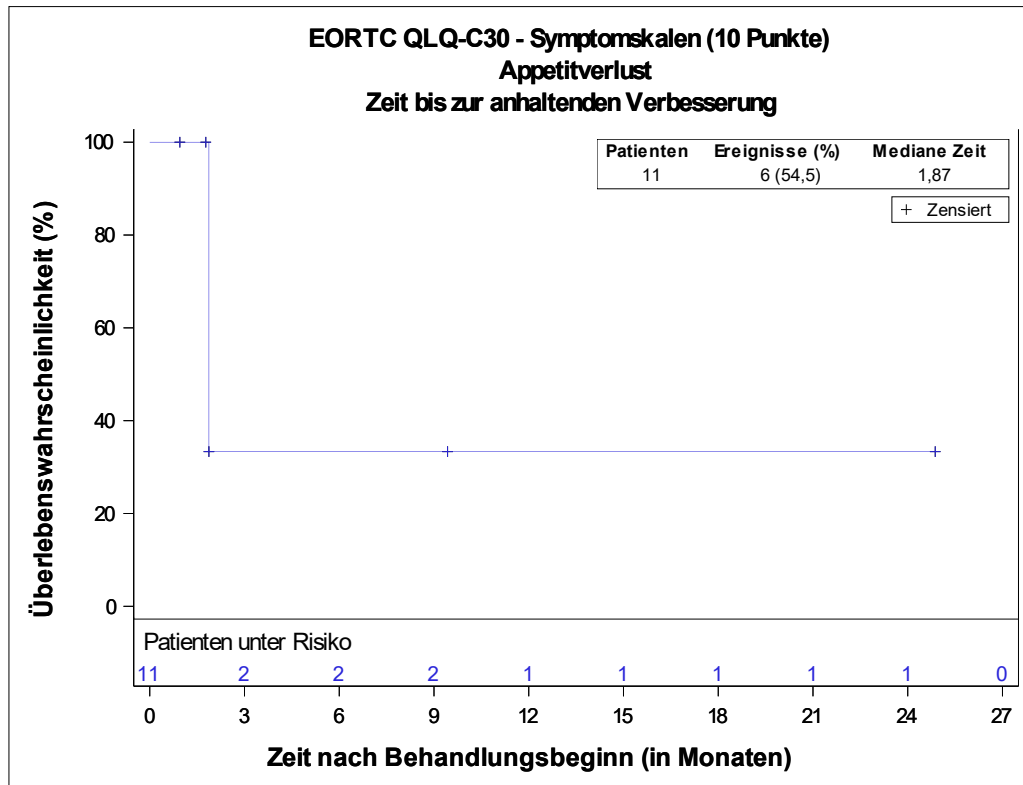
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 61: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

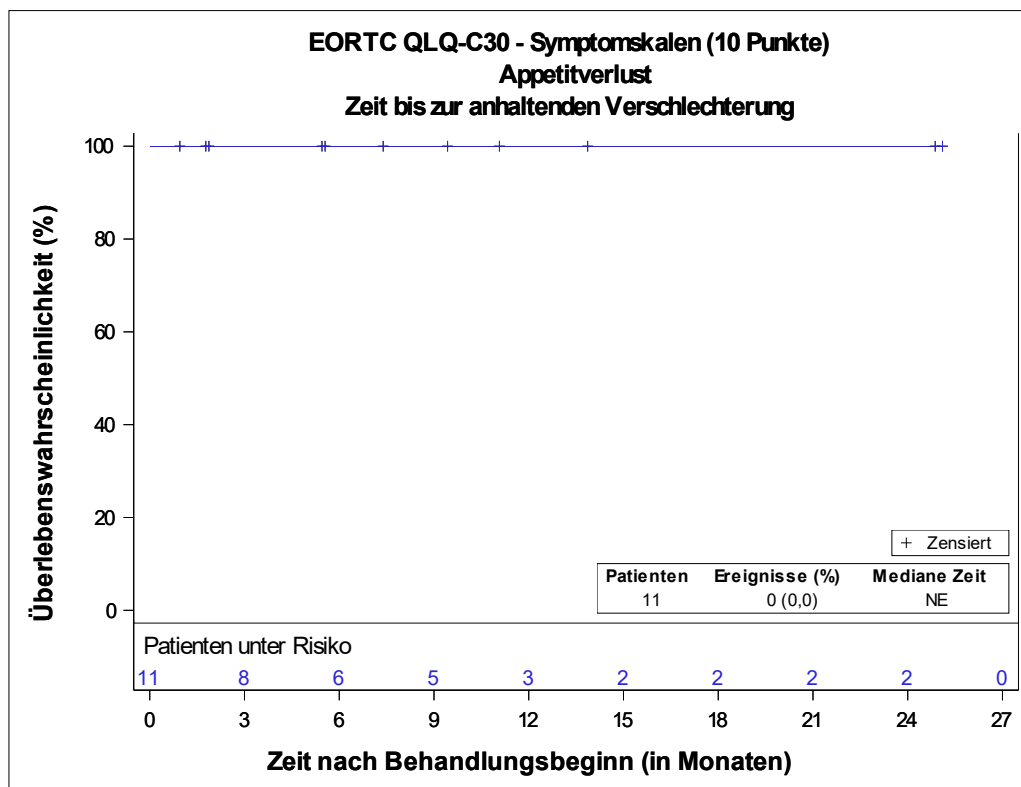
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 62: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbap_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

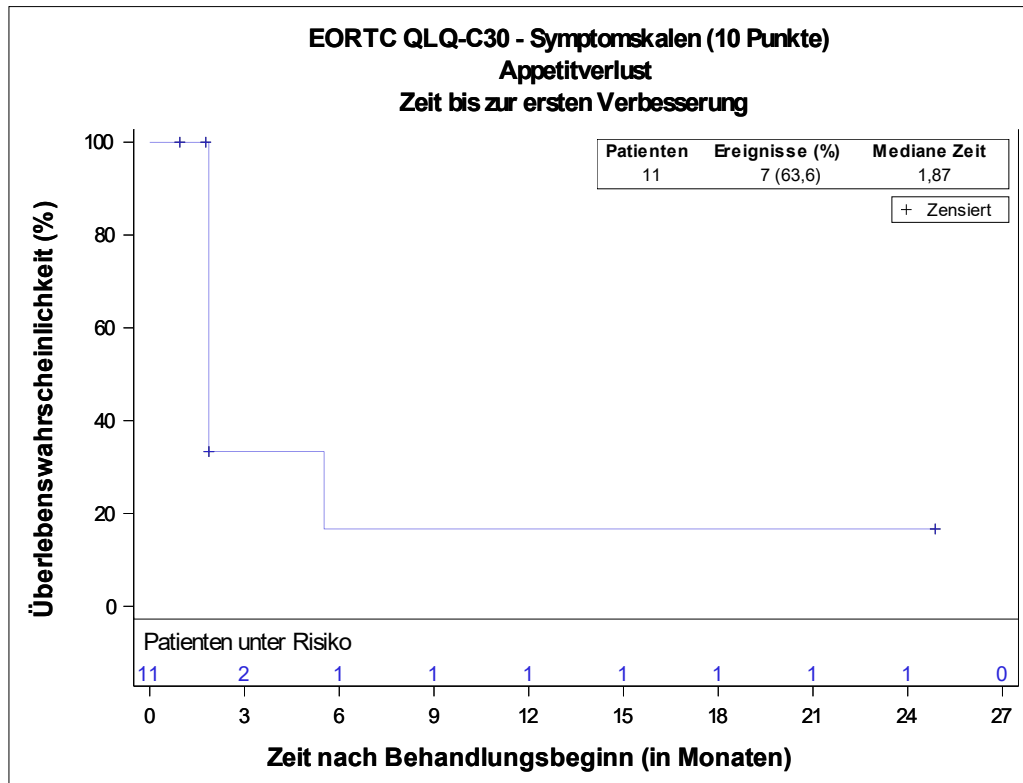
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 63: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; 5,52]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (100,0)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 64: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

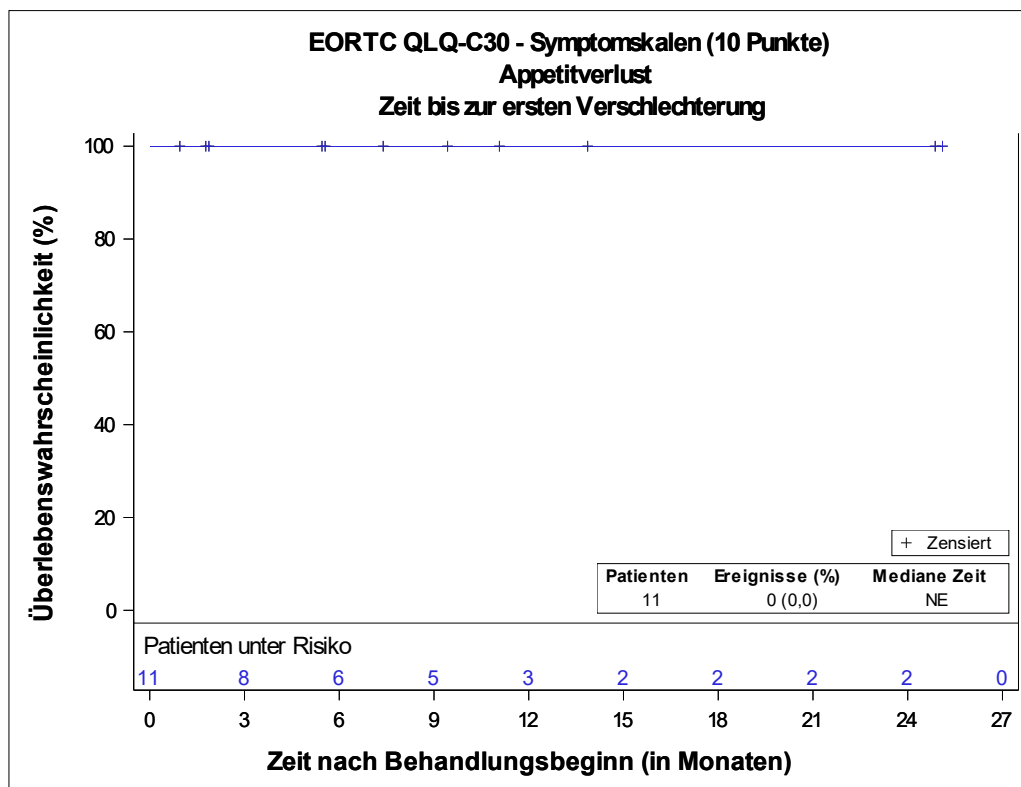
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttfaap_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 65: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 66: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

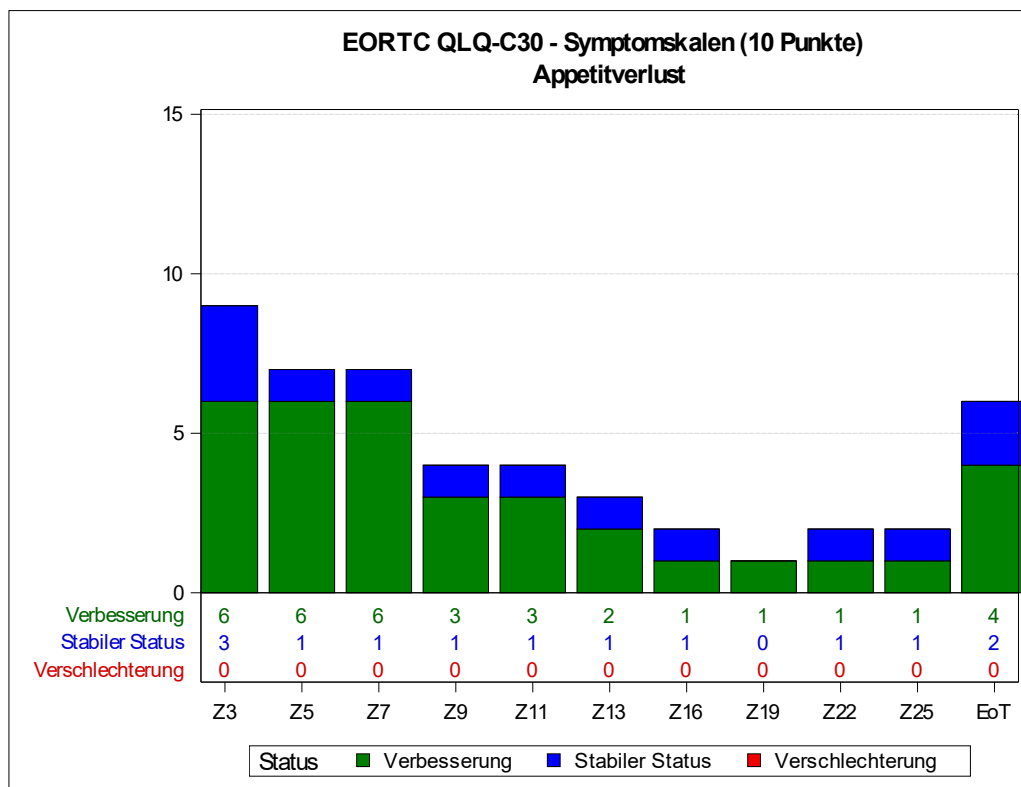
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten).
Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 67: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 68: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	51,5 (40,45)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-49,91
[95%-KI] ^c	[-61,44, -38,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-53,33
[95%-KI] ^c	[-66,47, -40,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-48,57
[95%-KI] ^c	[-61,71, -35,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-57,51
[95%-KI] ^c	[-74,80, -40,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-57,51
[95%-KI] ^c	[-74,80, -40,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-56,53
[95%-KI] ^c	[-76,59, -36,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-55,75
[95%-KI] ^c	[-80,45, -31,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-58,09
[95%-KI] ^c	[-92,70, -23,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-55,75
[95%-KI] ^c	[-80,45, -31,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-55,75
[95%-KI] ^c	[-80,45, -31,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-46,98
[95%-KI] ^c	[-61,16, -32,80]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

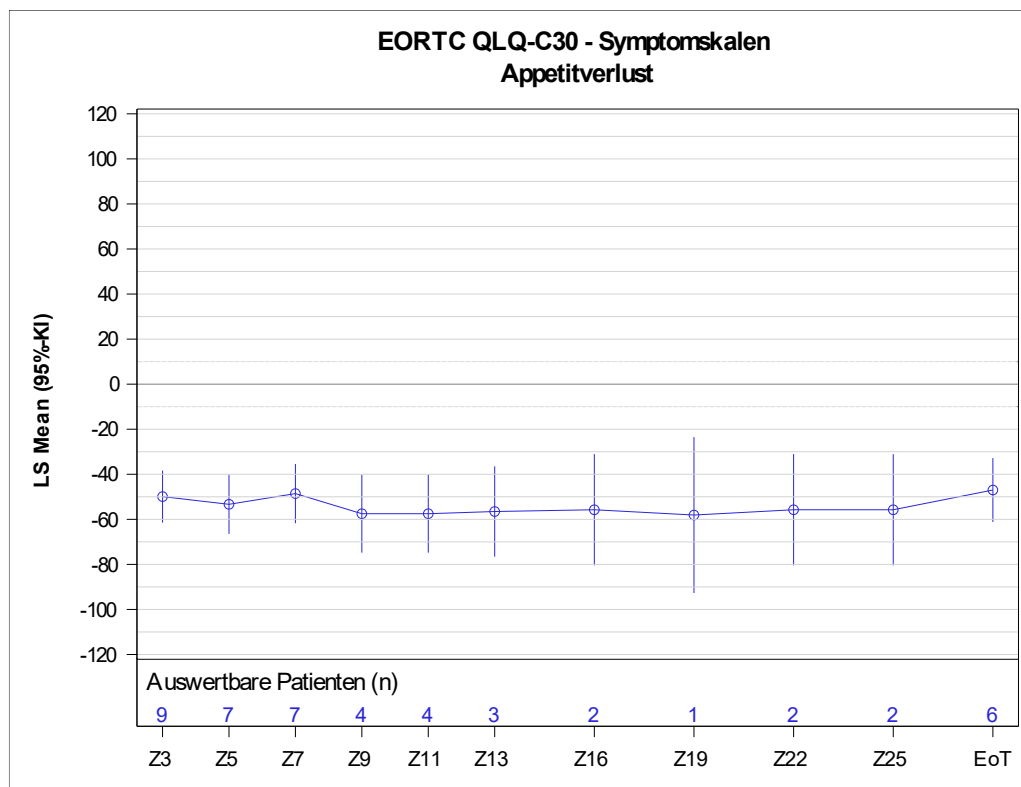
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 69: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapl_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 70: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

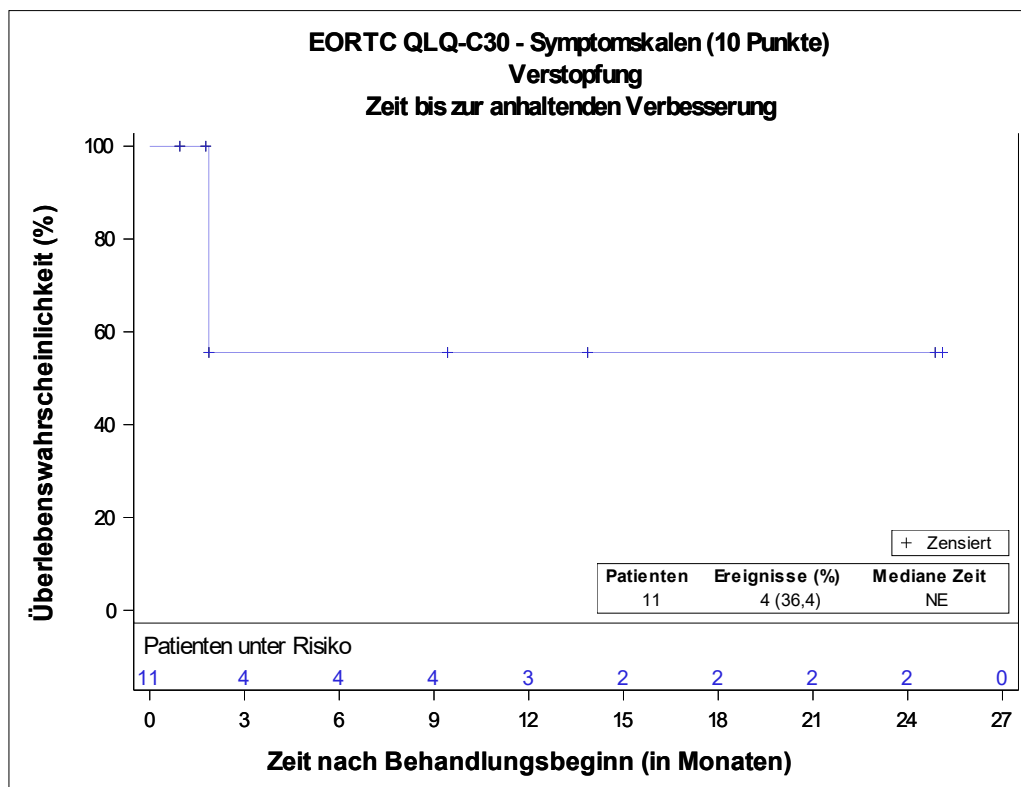
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 71: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

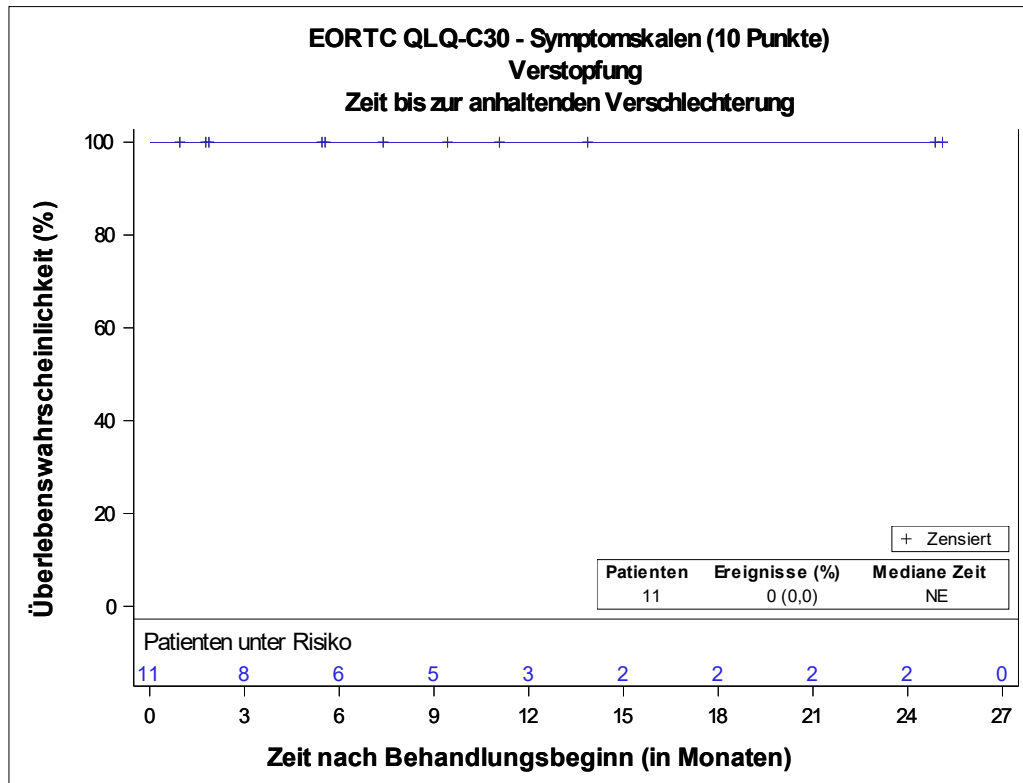
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbco_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 73: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (100,0)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

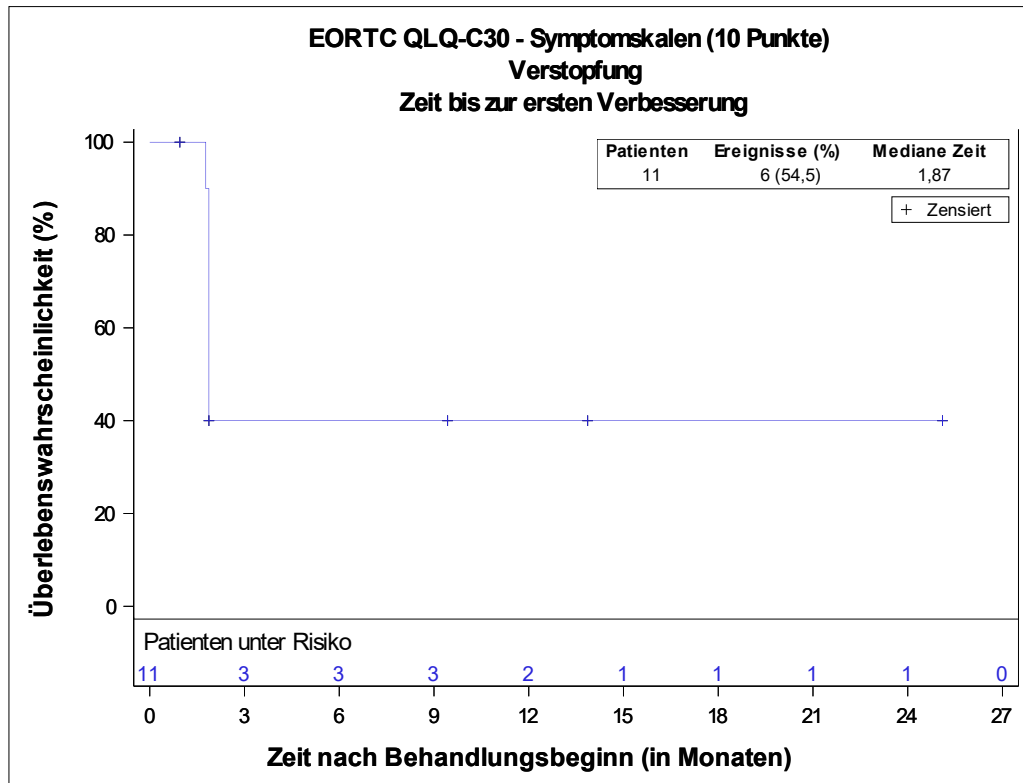
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 74: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

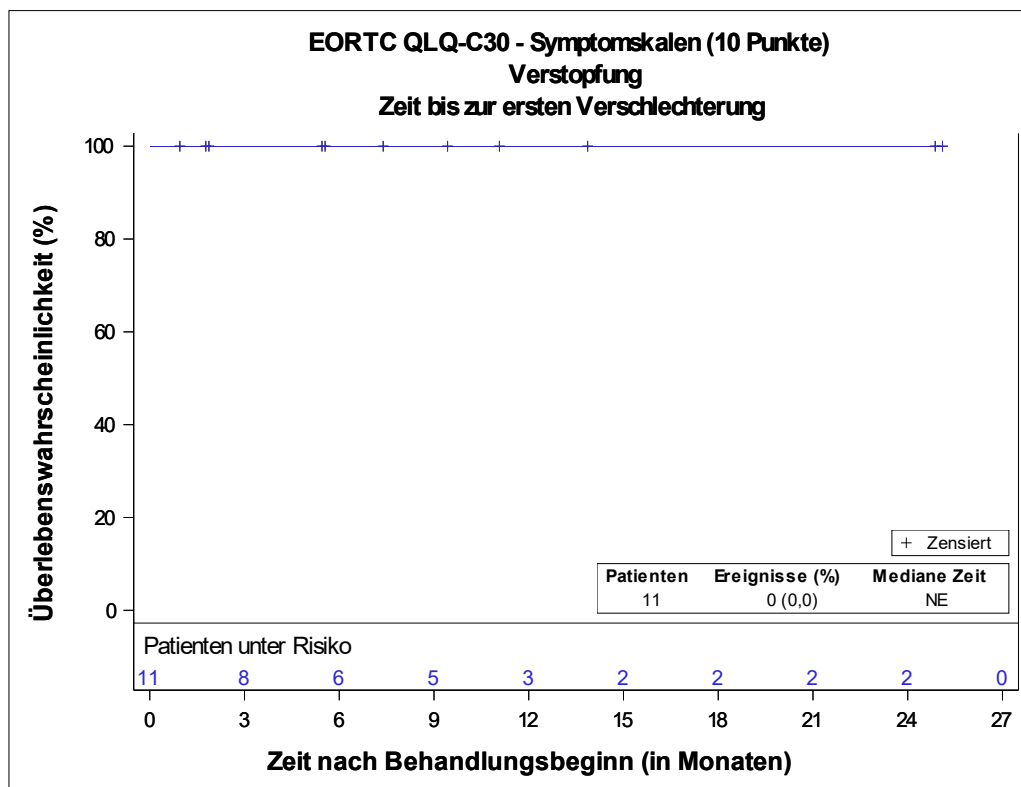
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbco_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 76: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population die entsprechende Visite stattgefunden hat.

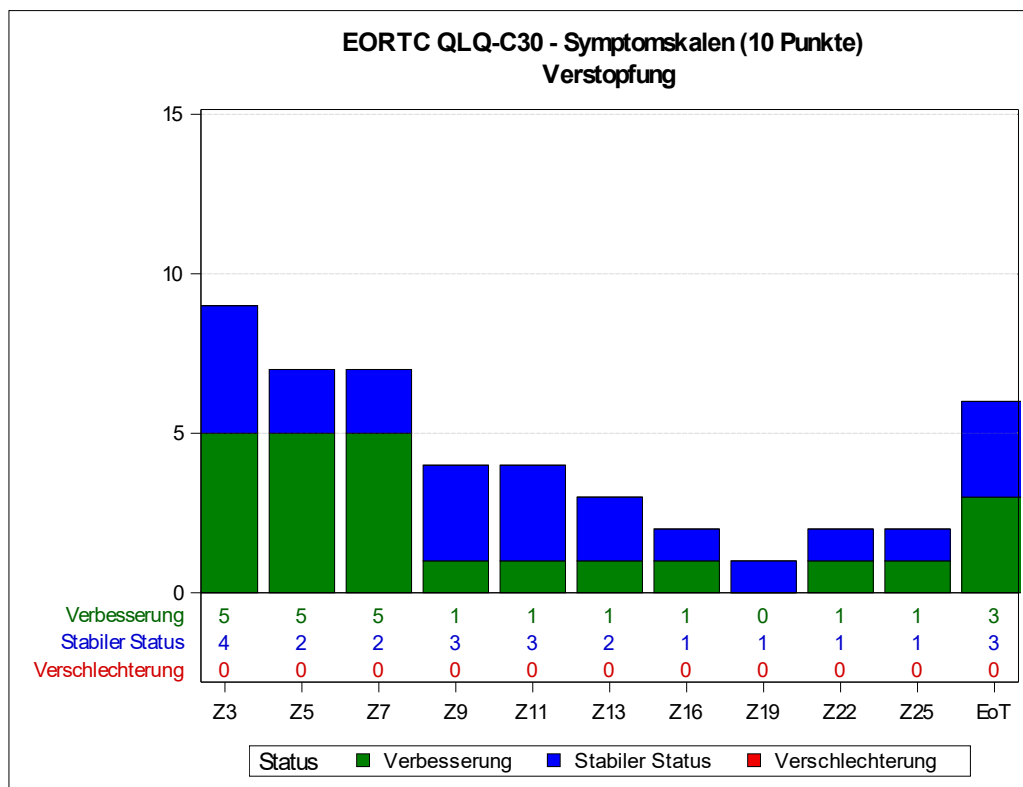
b. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben bzw. bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (basierend auf einer MID von 10 Punkten). Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsc0_ch10p2_tasgco_eff.rf
Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 77: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscobc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 78: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	30,3 (34,82)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-36,64, -27,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-37,32, -26,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-37,32, -26,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-23,58
[95%-KI] ^c	[-30,67, -16,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-23,58
[95%-KI] ^c	[-30,67, -16,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-40,21, -23,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-41,99, -21,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-46,24, -17,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-41,99, -21,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-41,99, -21,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-31,91
[95%-KI] ^c	[-37,71, -26,12]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

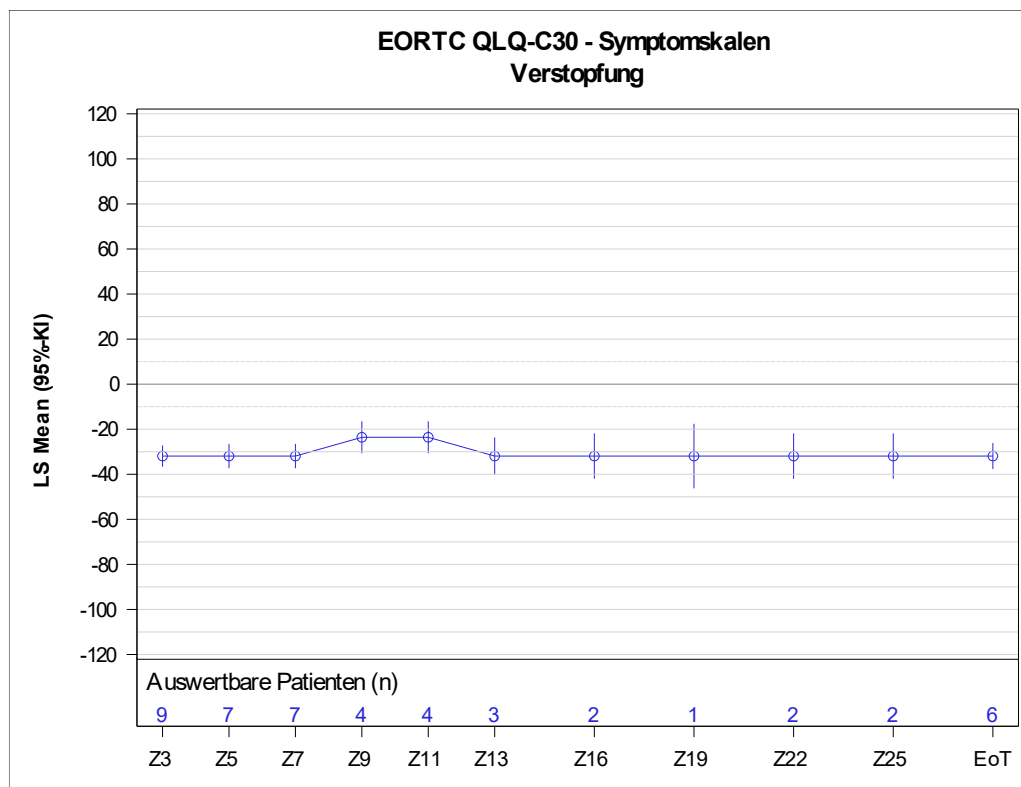
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 79: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 80: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [22,80; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

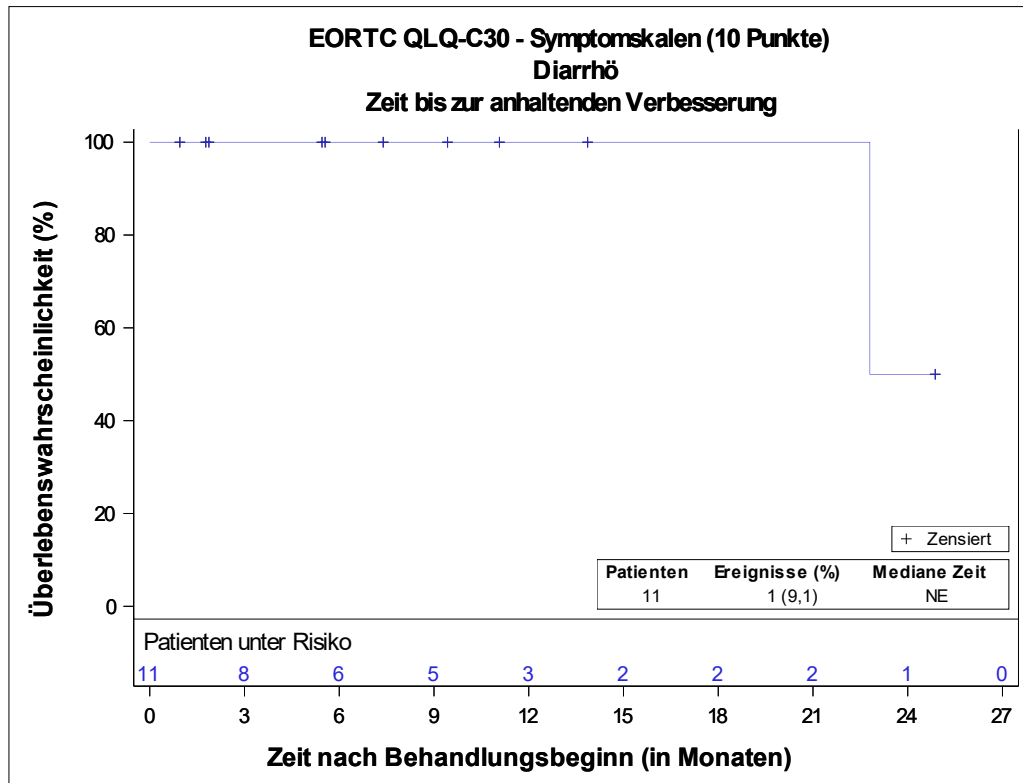
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_tasgo_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 81: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

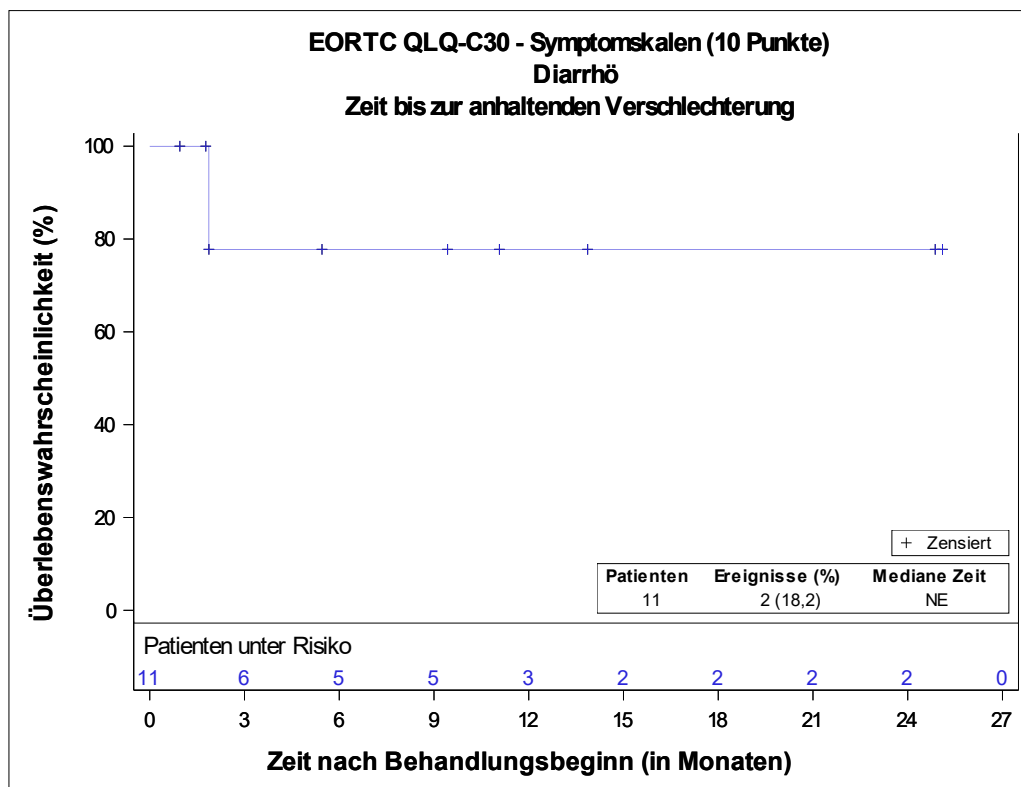
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdadi_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 82: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdi_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 83: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (72,7)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (27,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,77; 11,10]
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

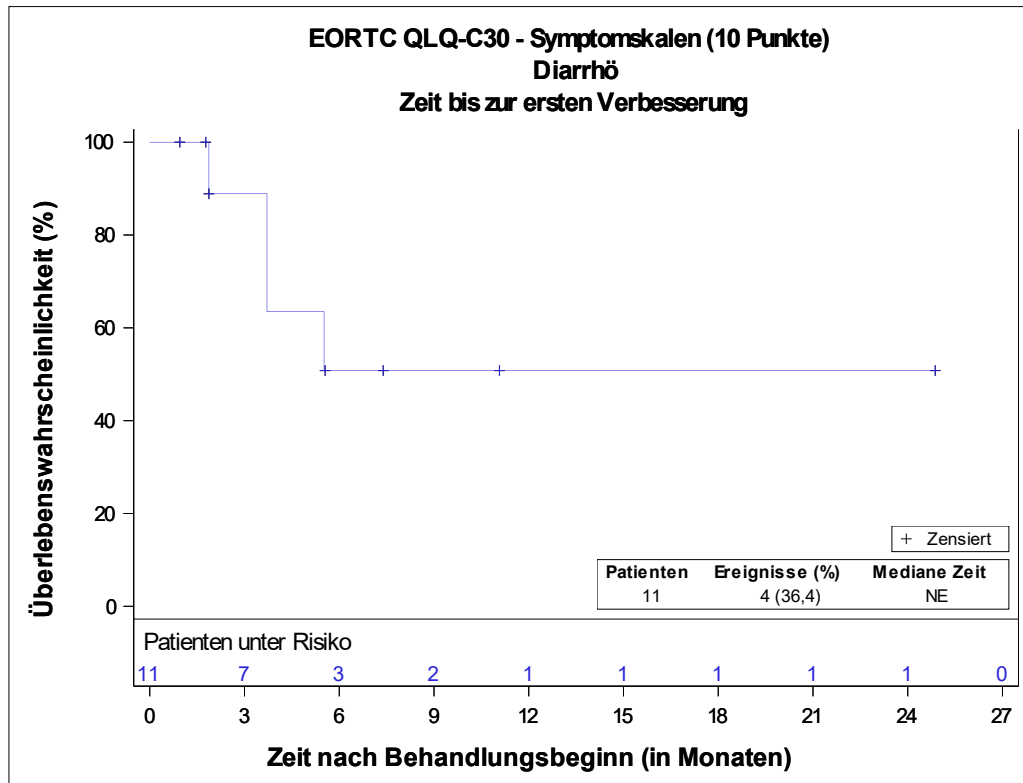
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 84: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

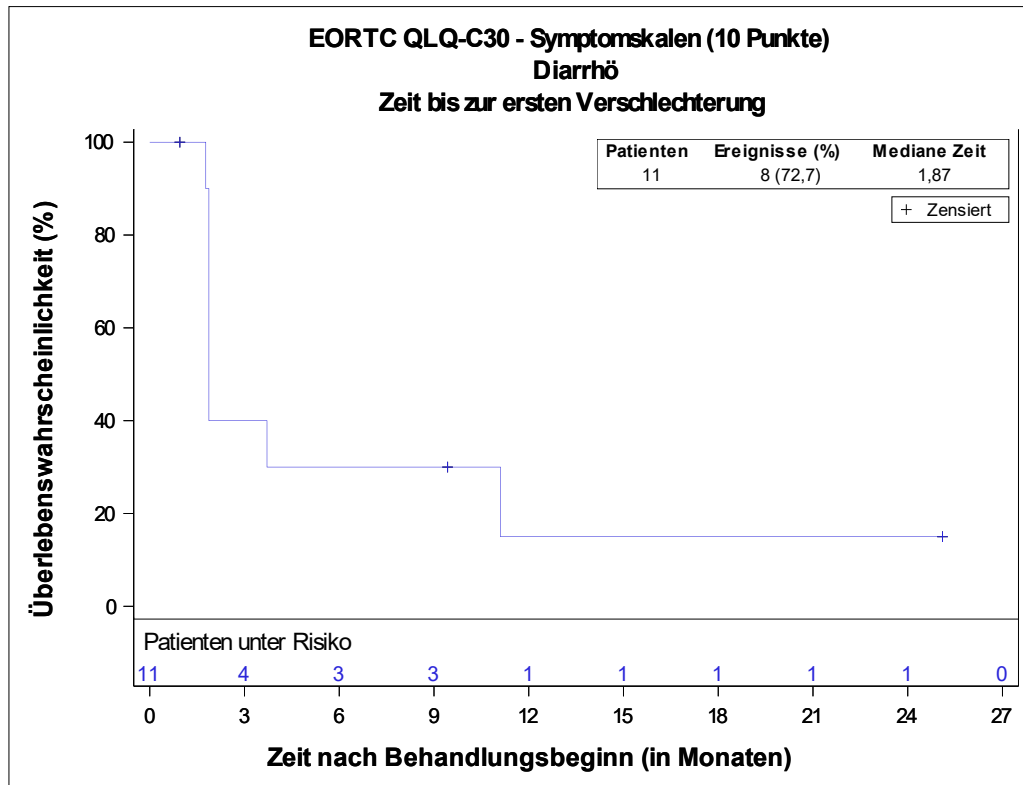
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 85: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdi_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 86: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)
Zyklus 5 Tag 1	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)
Zyklus 7 Tag 1	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)
Zyklus 9 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

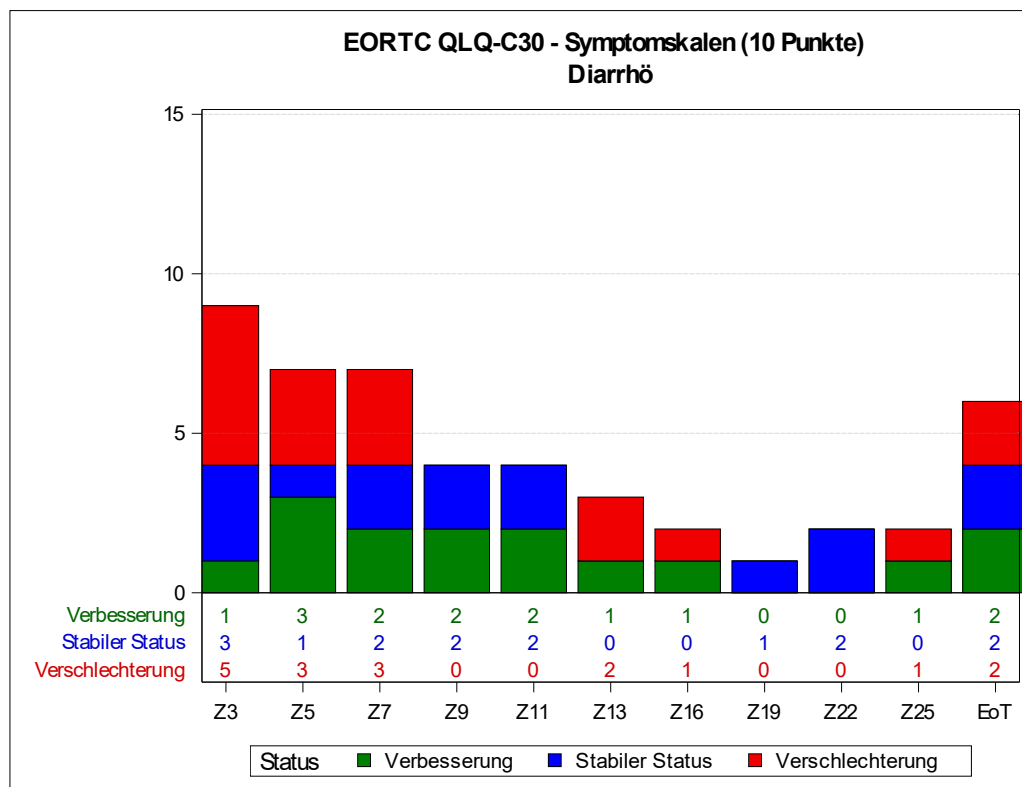
Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_i_ch10p2_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 87: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 88: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	27,3 (25,03)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	14,54
[95%-KI] ^c	[-2,28, 31,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	-1,62
[95%-KI] ^c	[-20,78, 17,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	3,15
[95%-KI] ^c	[-16,02, 22,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-17,77
[95%-KI] ^c	[-42,99, 7,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-17,77
[95%-KI] ^c	[-42,99, 7,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	17,40
[95%-KI] ^c	[-11,79, 46,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,29
[95%-KI] ^c	[-29,43, 42,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	35,84
[95%-KI] ^c	[-15,84, 87,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	6,29
[95%-KI] ^c	[-29,43, 42,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	6,29
[95%-KI] ^c	[-29,43, 42,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,19
[95%-KI] ^c	[-24,79, 16,40]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

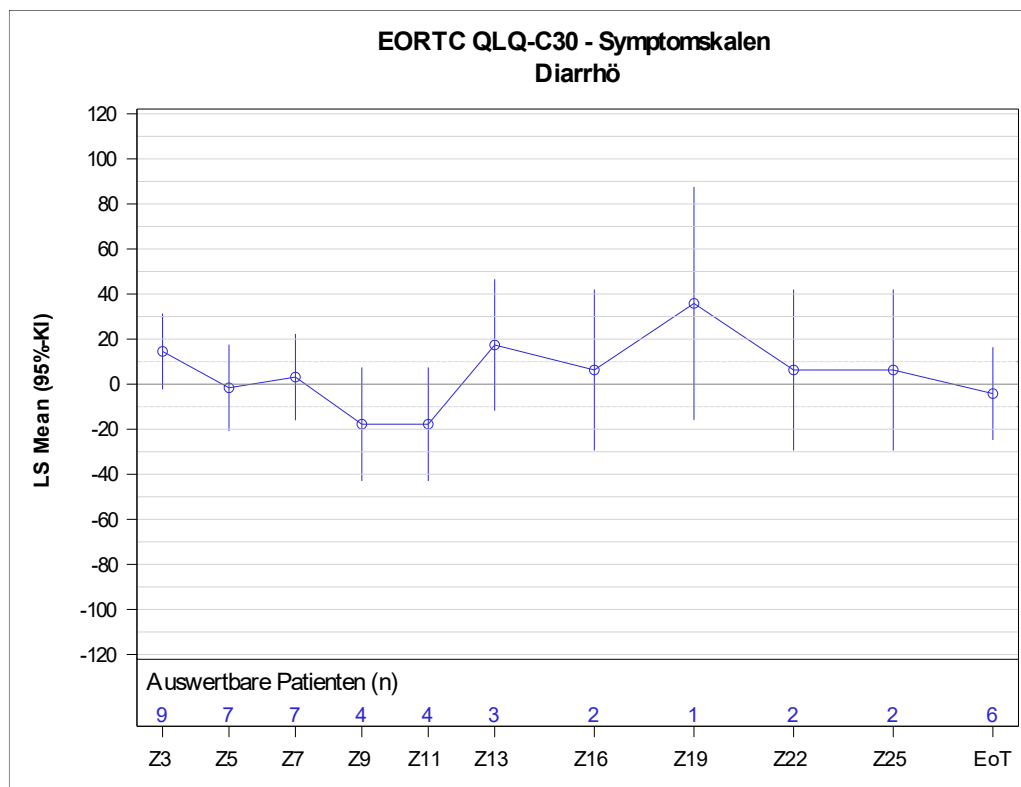
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 89: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M3.0.6: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 90: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

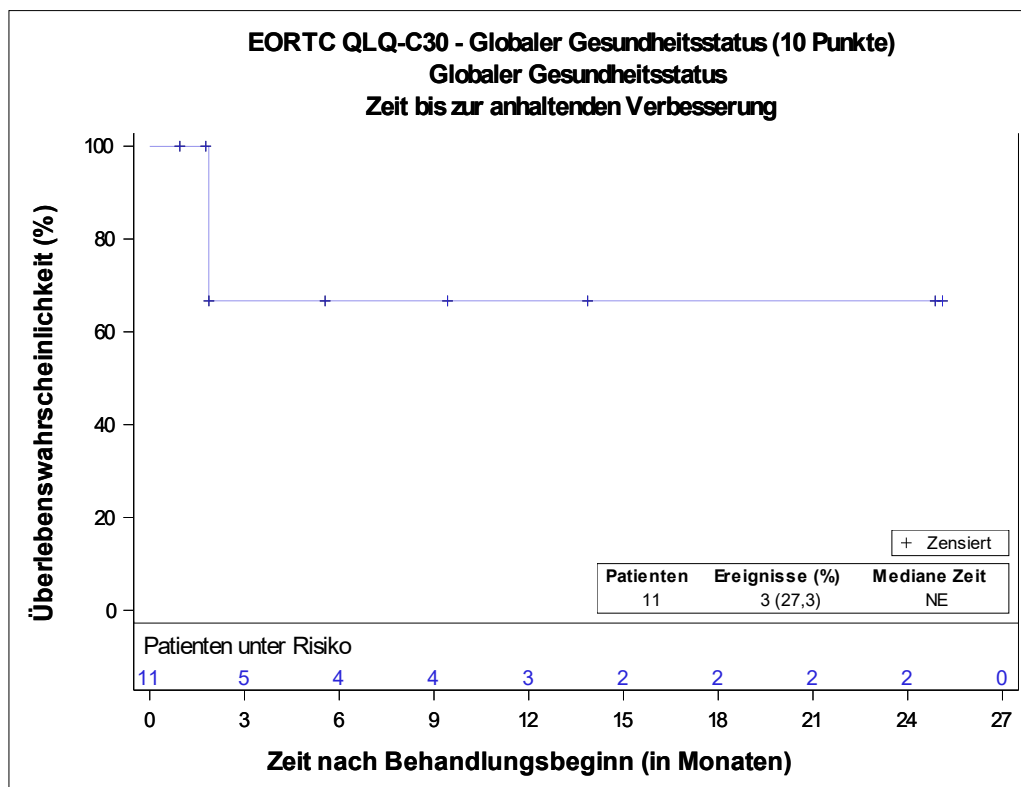
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdql2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 91: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

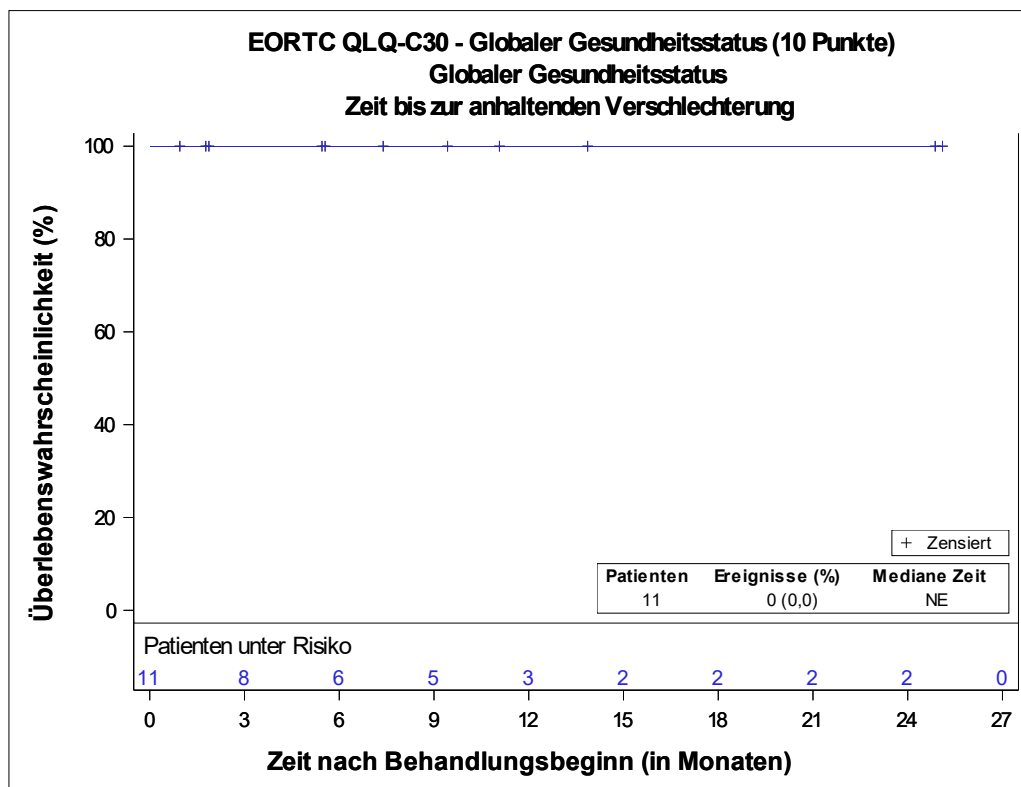
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaql2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 92: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

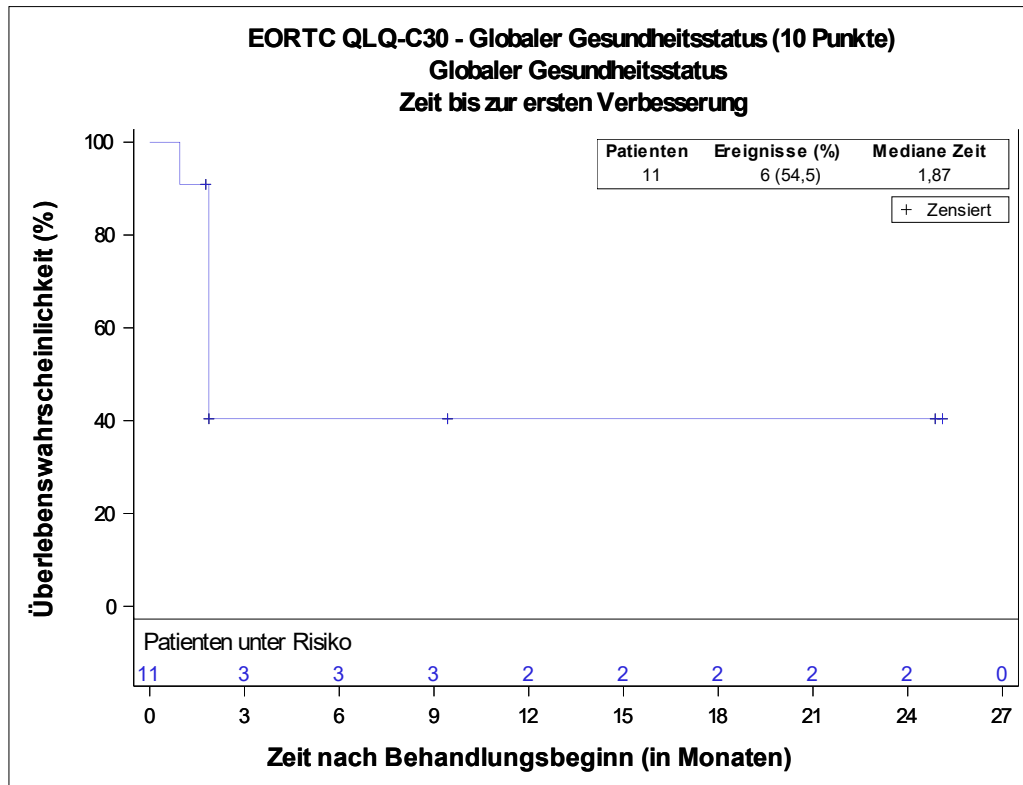
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 93: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (54,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (45,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfql2_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 94: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

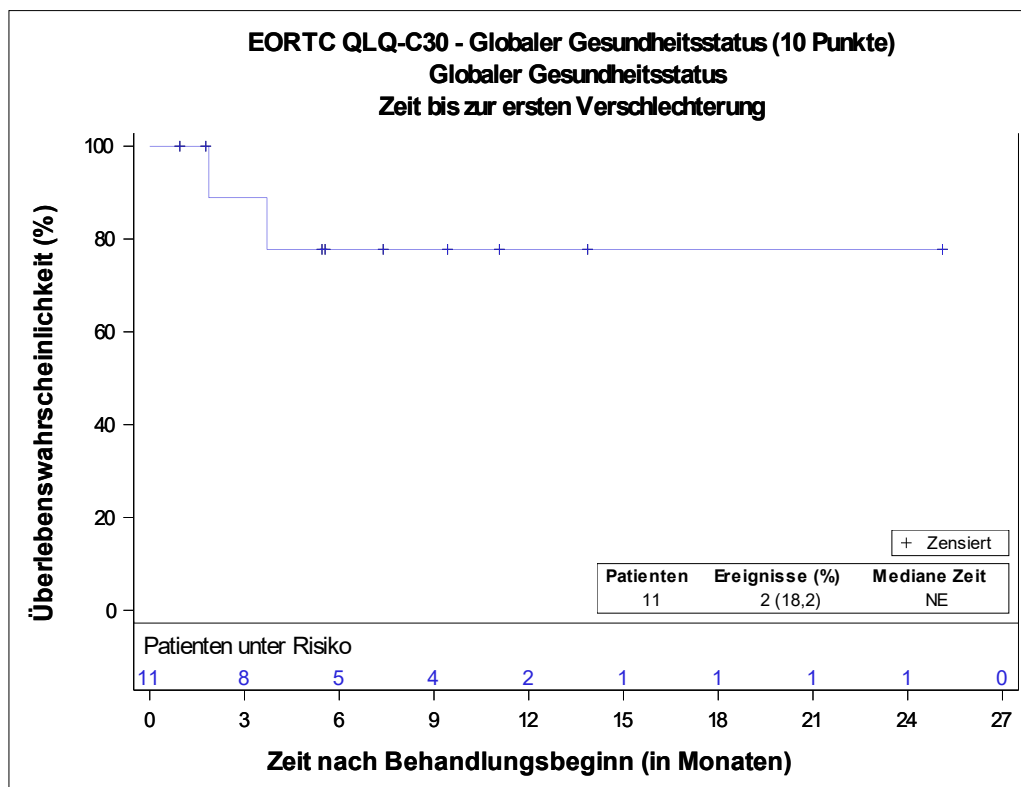
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfjaq12_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbql2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 96: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)
Zyklus 5 Tag 1	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

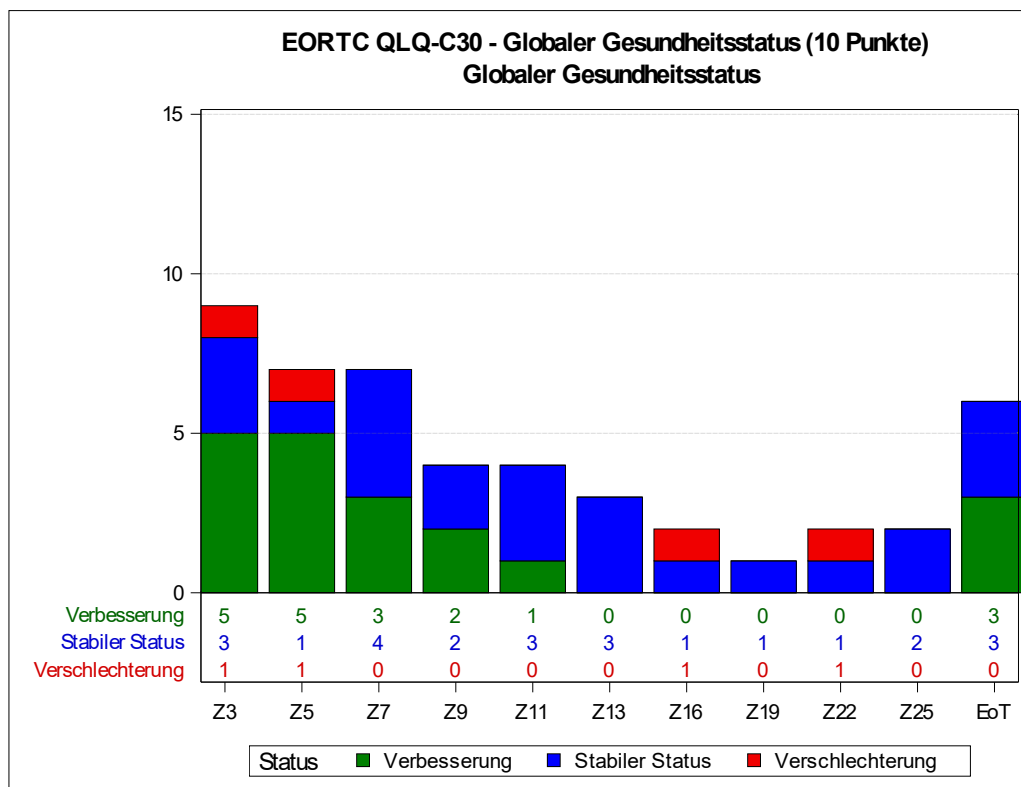
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2_ch10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 97: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqql2bc_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 98: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	56,1 (26,11)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	14,29
[95%-KI] ^c	[-0,24, 28,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	19,71
[95%-KI] ^c	[3,02, 36,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	22,09
[95%-KI] ^c	[5,40, 38,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	26,63
[95%-KI] ^c	[4,91, 48,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	18,29
[95%-KI] ^c	[-3,43, 40,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	17,57
[95%-KI] ^c	[-7,83, 42,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,83
[95%-KI] ^c	[-28,31, 33,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	33,63
[95%-KI] ^c	[-10,65, 77,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	2,83
[95%-KI] ^c	[-28,31, 33,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	19,50
[95%-KI] ^c	[-11,64, 50,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	14,57
[95%-KI] ^c	[-3,18, 32,31]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

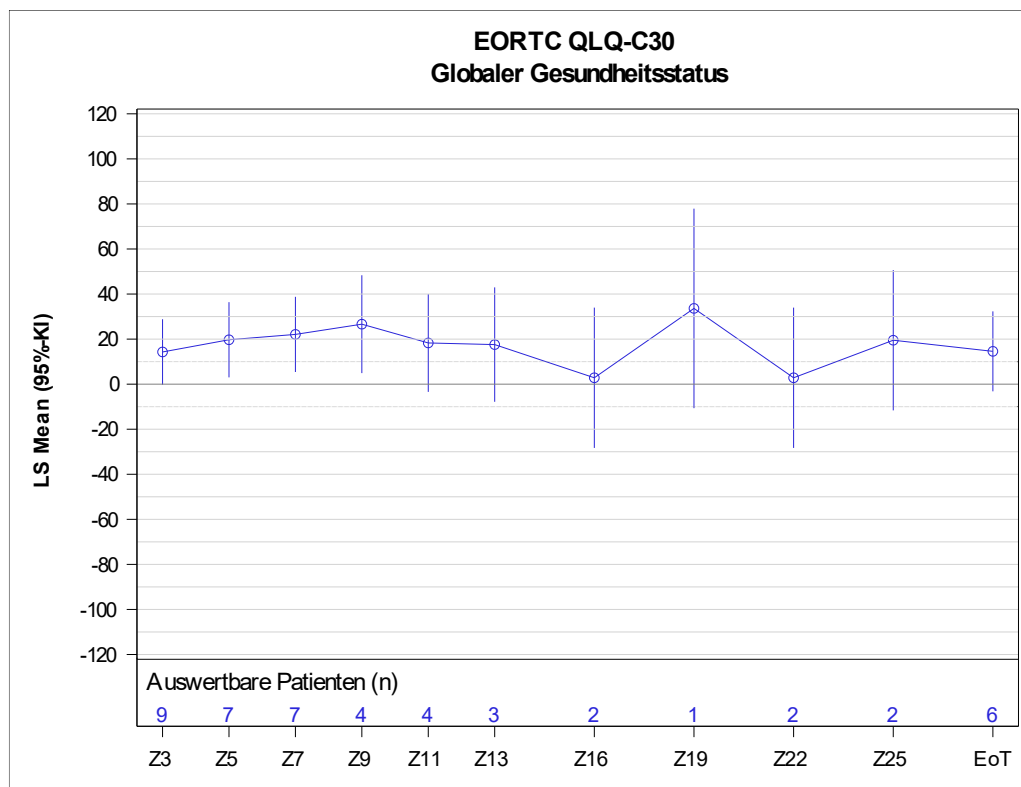
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 99: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 100: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,52; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

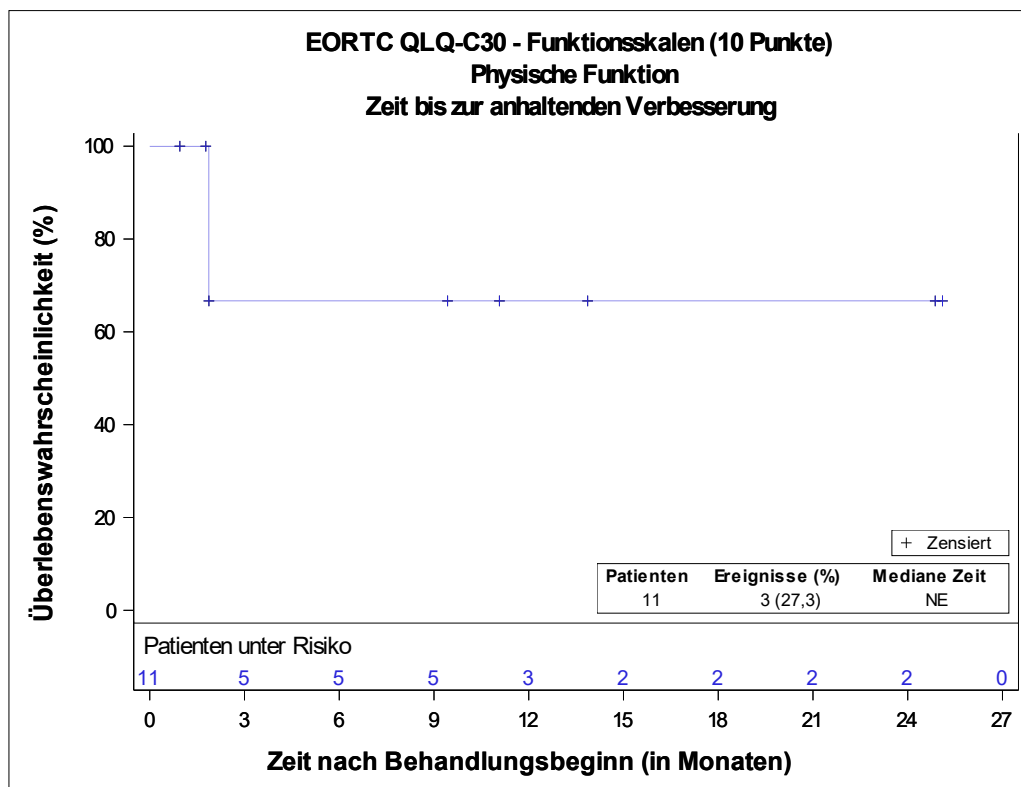
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdpf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 101: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

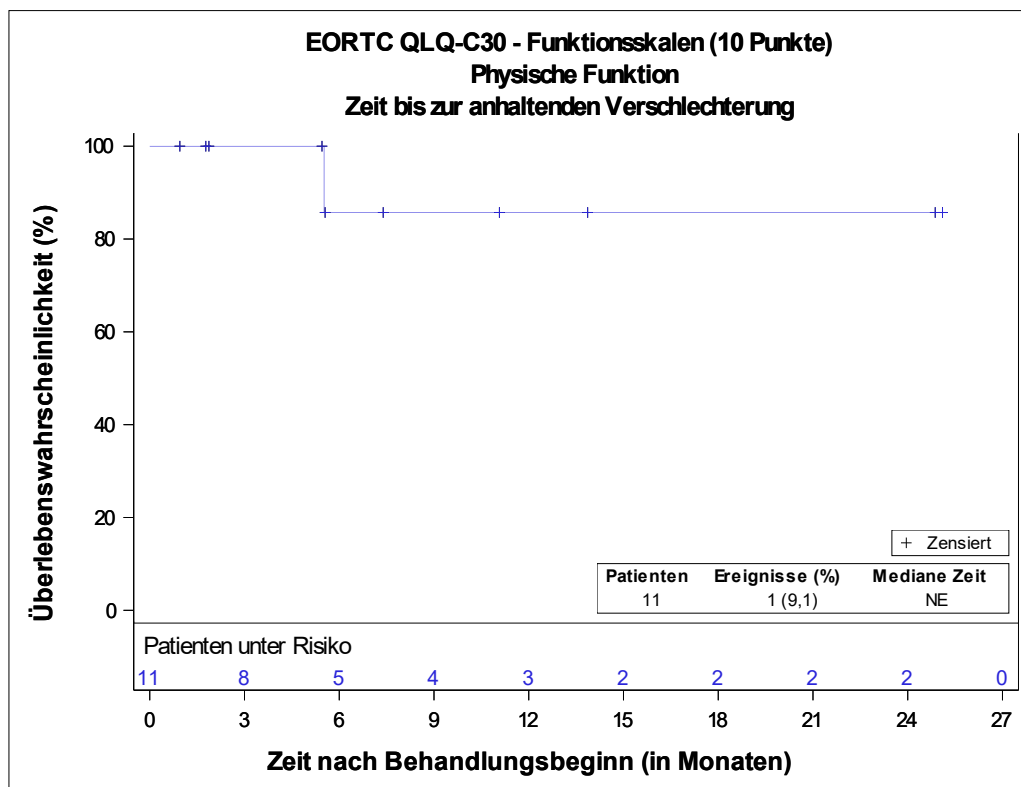
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdapf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 102: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

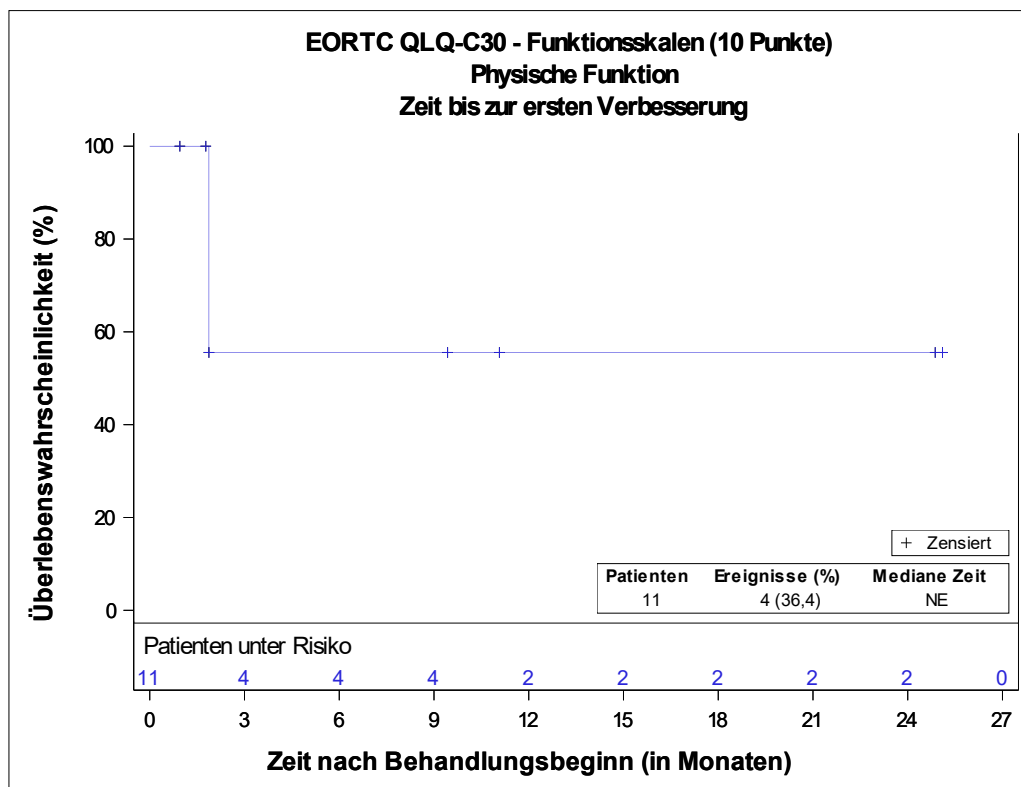
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 103: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfpf2_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 104: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

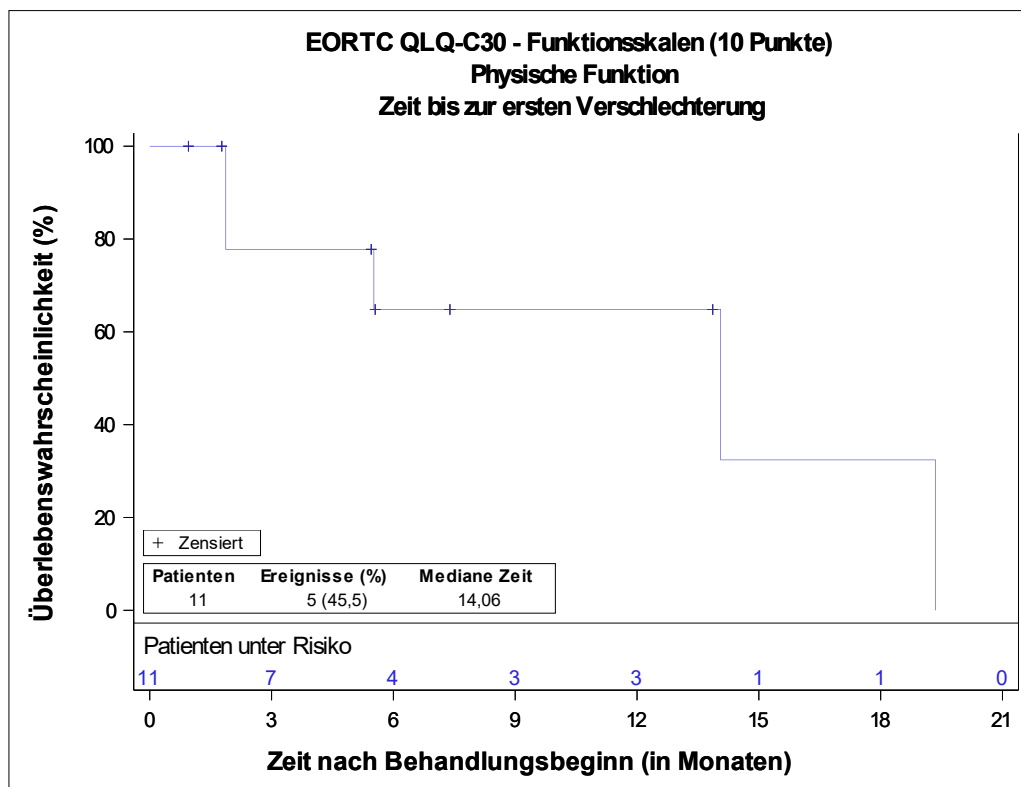
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfapj2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 105: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqjtfbjp2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 106: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)
Zyklus 5 Tag 1	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (16,7)	5 (83,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

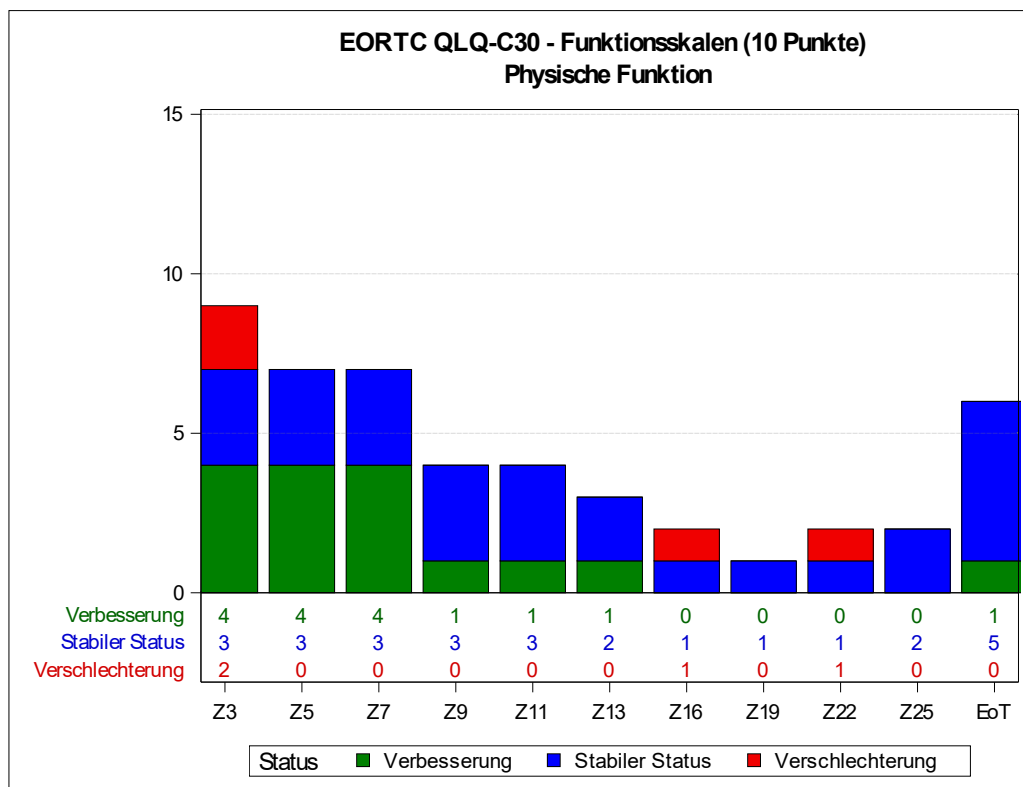
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 107: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 108: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	71,5 (24,05)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,64
[95%-KI] ^c	[-4,69, 11,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	15,95
[95%-KI] ^c	[6,47, 25,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	13,09
[95%-KI] ^c	[3,61, 22,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	10,18
[95%-KI] ^c	[-2,21, 22,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	10,18
[95%-KI] ^c	[-2,21, 22,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	12,32
[95%-KI] ^c	[-1,94, 26,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,77
[95%-KI] ^c	[-13,93, 21,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	14,40
[95%-KI] ^c	[-10,62, 39,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	3,77
[95%-KI] ^c	[-13,93, 21,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	7,11
[95%-KI] ^c	[-10,60, 24,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	11,41
[95%-KI] ^c	[1,31, 21,52]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

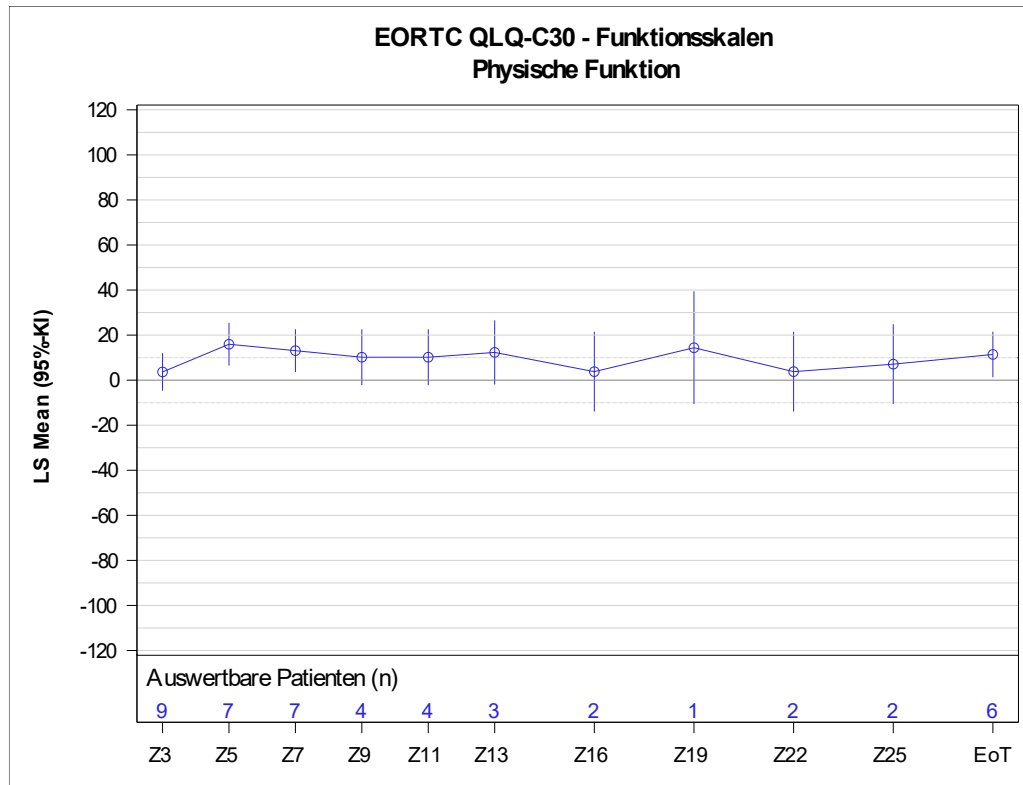
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2rm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 109: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfpf2lp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 110: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

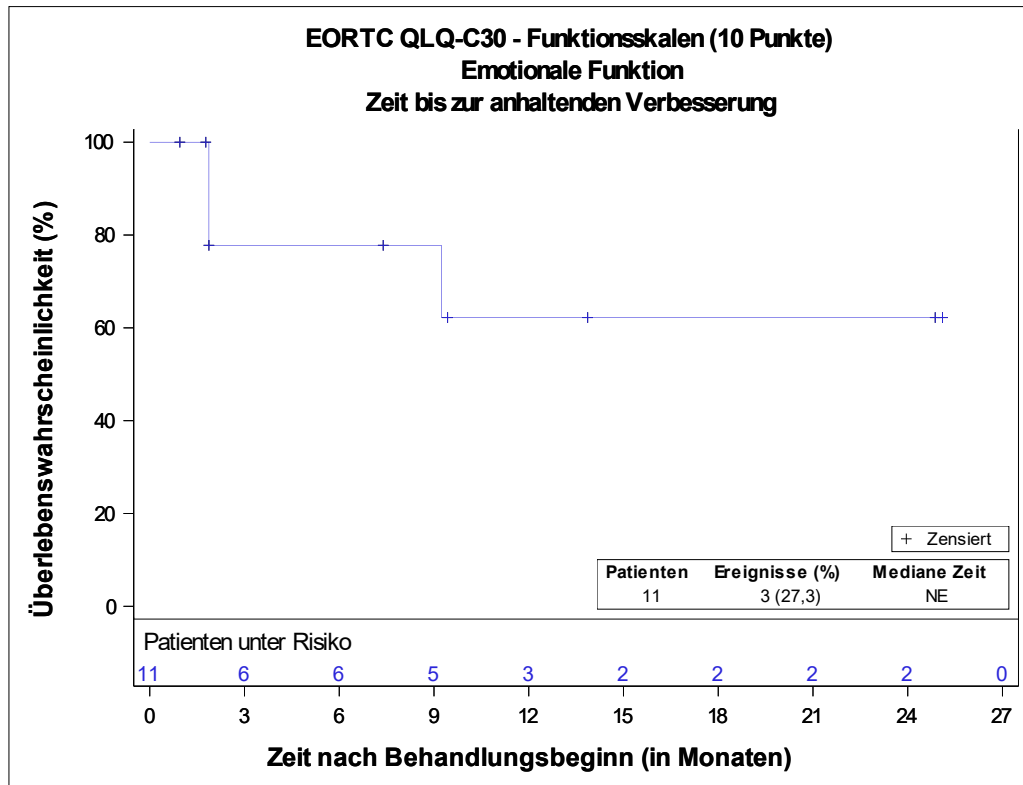
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 111: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

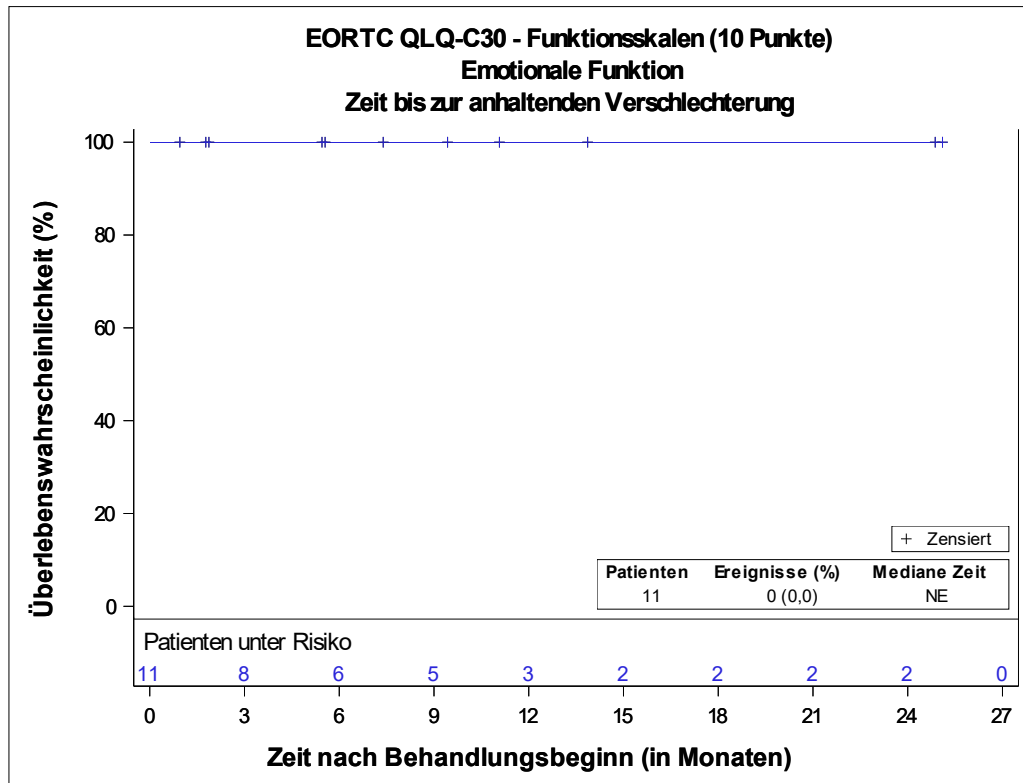
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 112: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

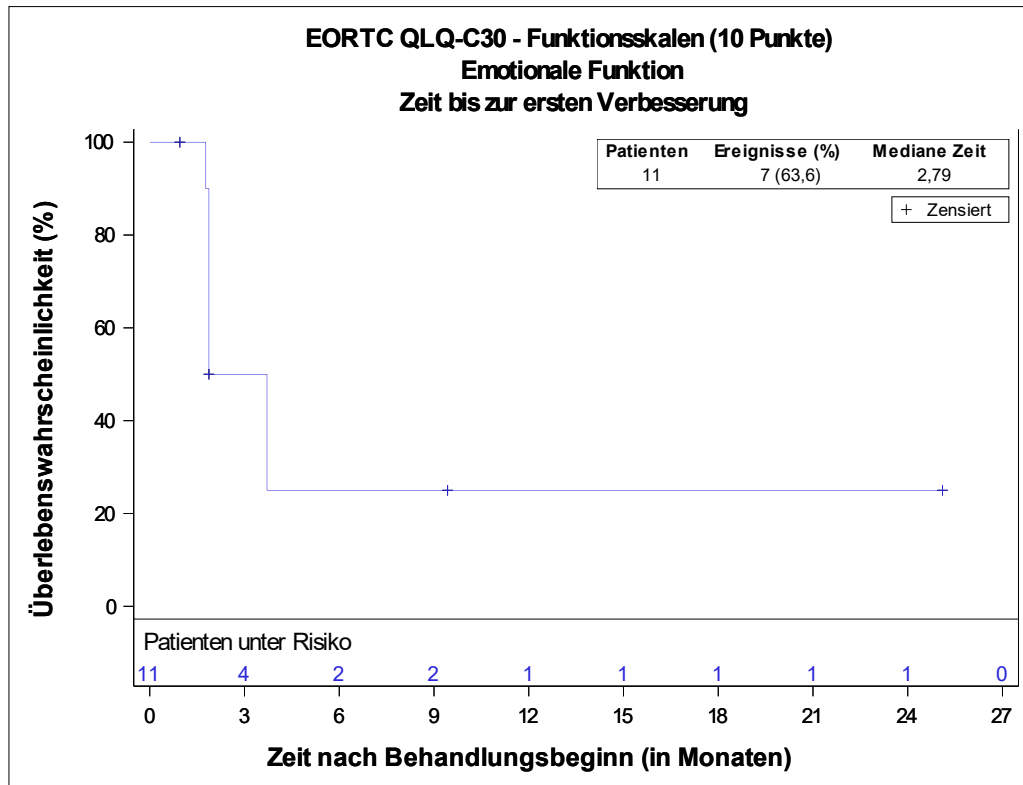
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 113: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,79 [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (27,3)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (72,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftf10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 114: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

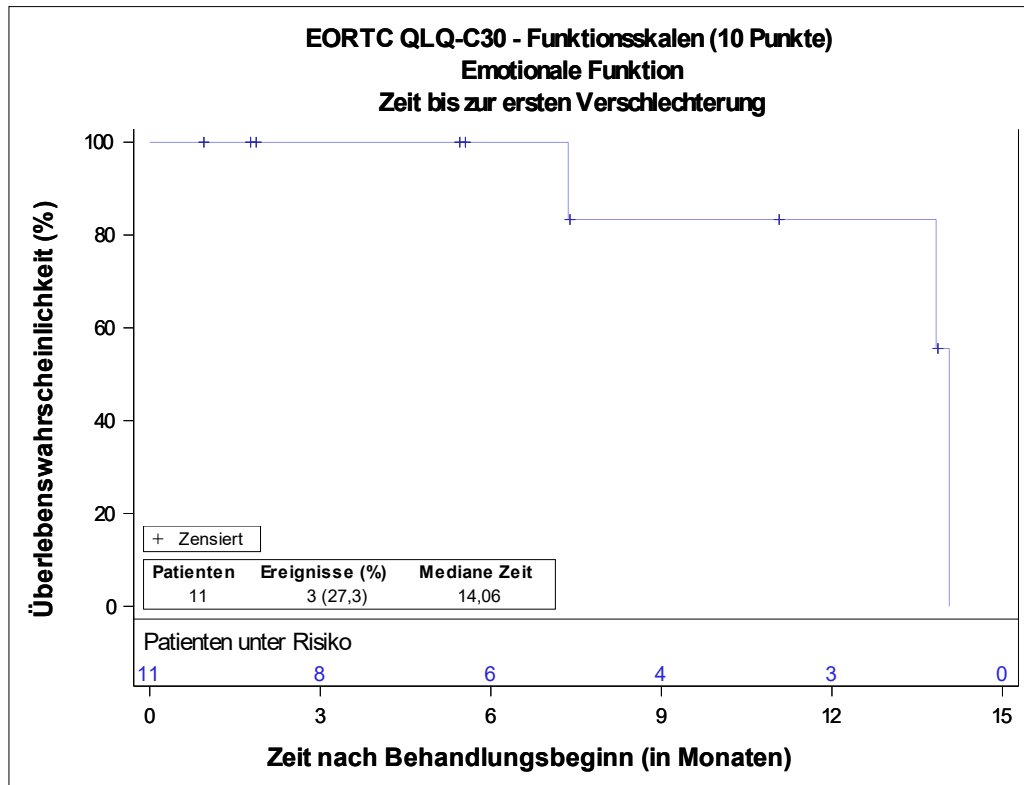
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfaef_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 115: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbef_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 116: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	4 (66,7)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

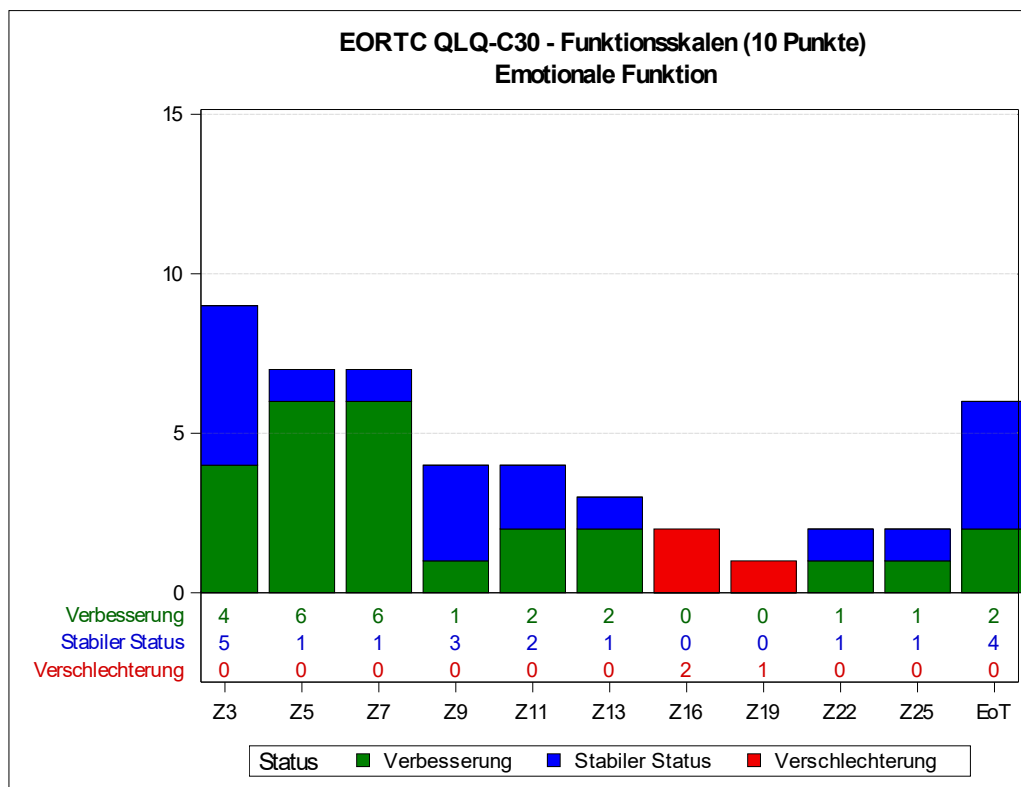
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 117: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 118: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	64,4 (29,37)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	18,50
[95%-KI] ^c	[8,42, 28,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	18,29
[95%-KI] ^c	[6,78, 29,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	21,86
[95%-KI] ^c	[10,35, 33,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,96
[95%-KI] ^c	[-3,13, 27,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	18,21
[95%-KI] ^c	[3,12, 33,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	16,13
[95%-KI] ^c	[-1,25, 33,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-13,04
[95%-KI] ^c	[-34,27, 8,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-6,74
[95%-KI] ^c	[-37,05, 23,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	24,46
[95%-KI] ^c	[3,23, 45,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	16,13
[95%-KI] ^c	[-5,10, 37,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,86
[95%-KI] ^c	[-6,34, 18,05]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

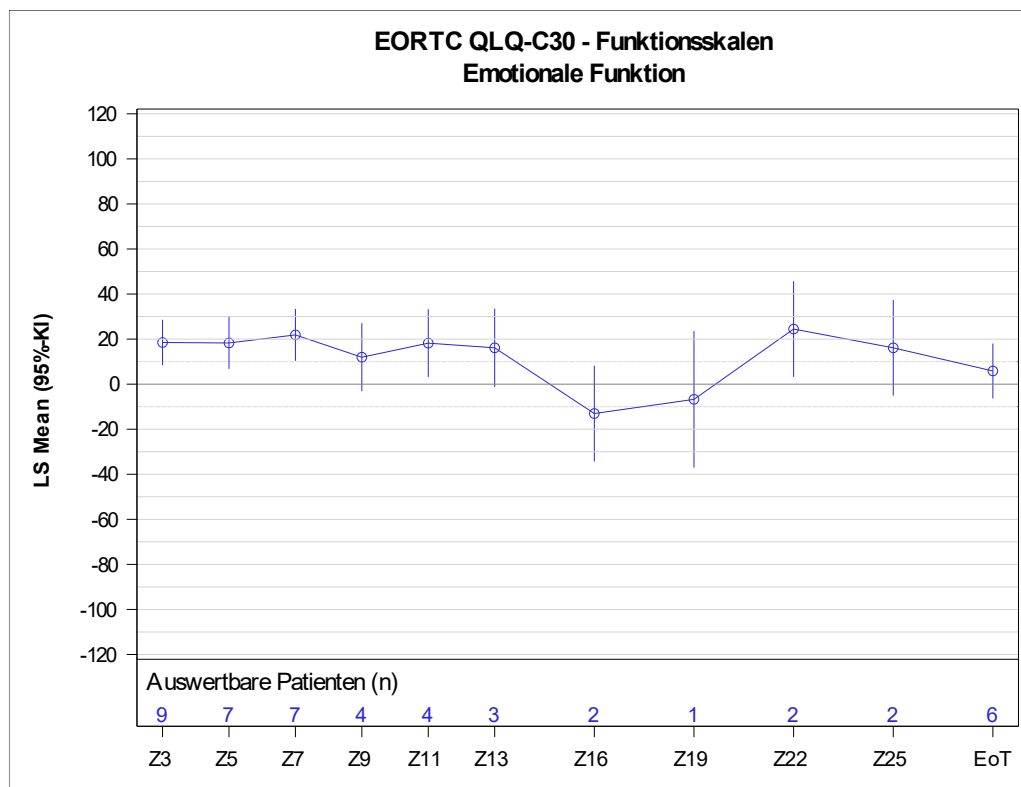
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfefrm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 119: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 120: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	11 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

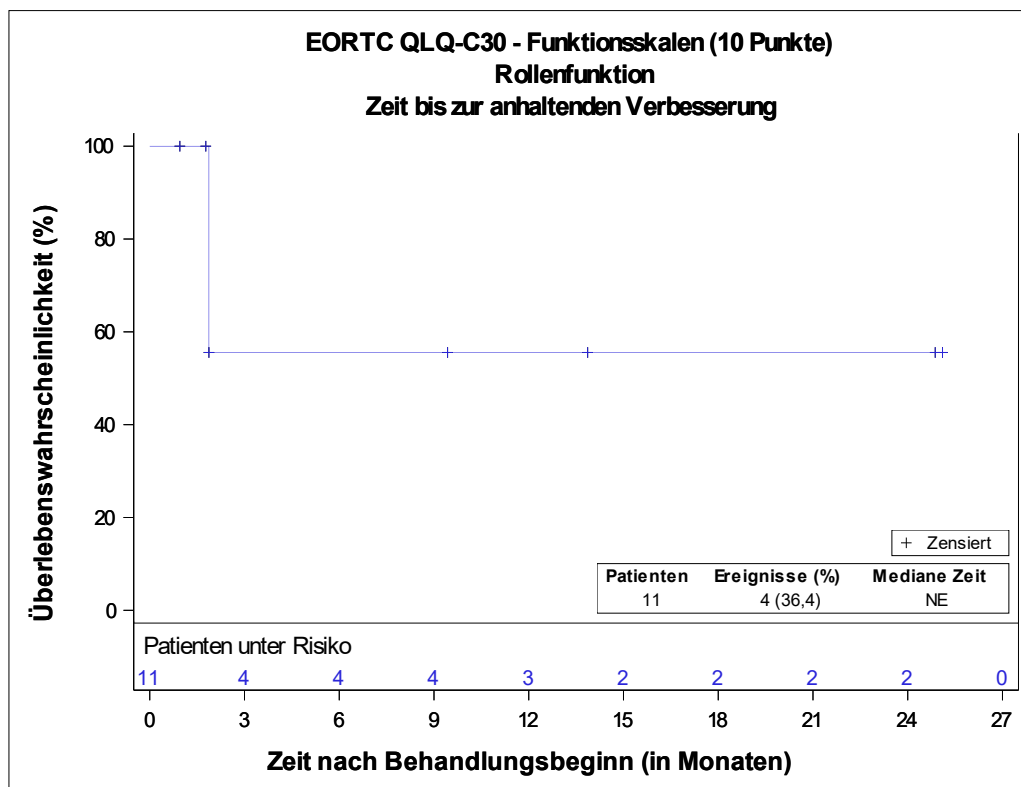
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 121: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

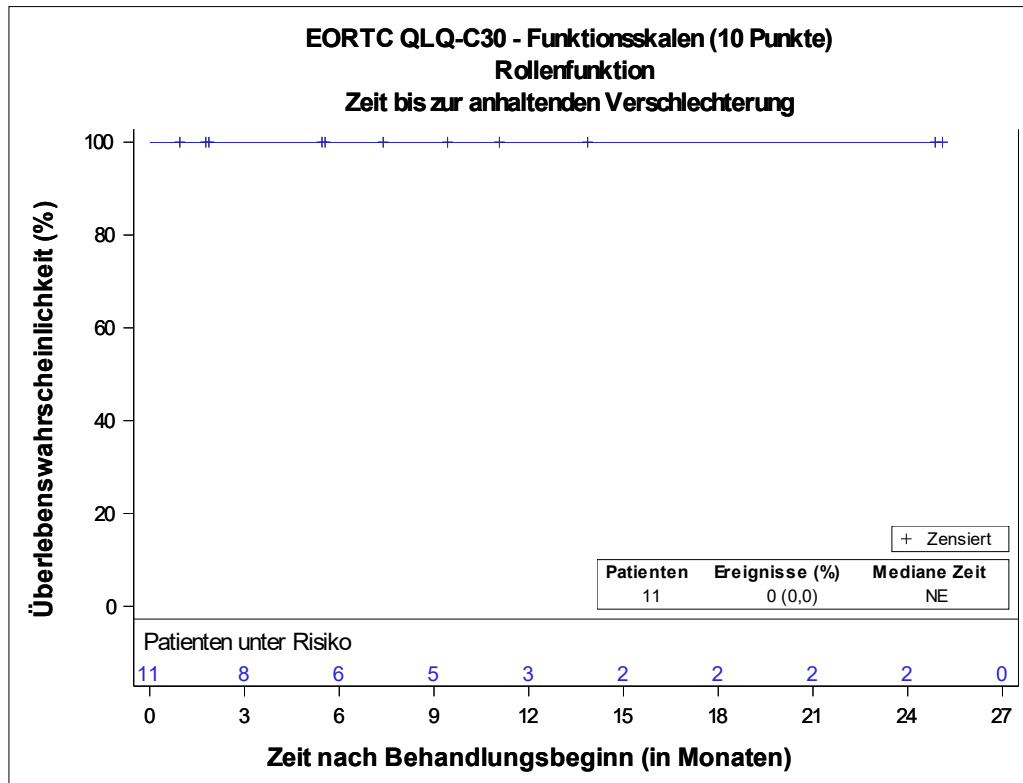
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 122: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 123: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,43 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

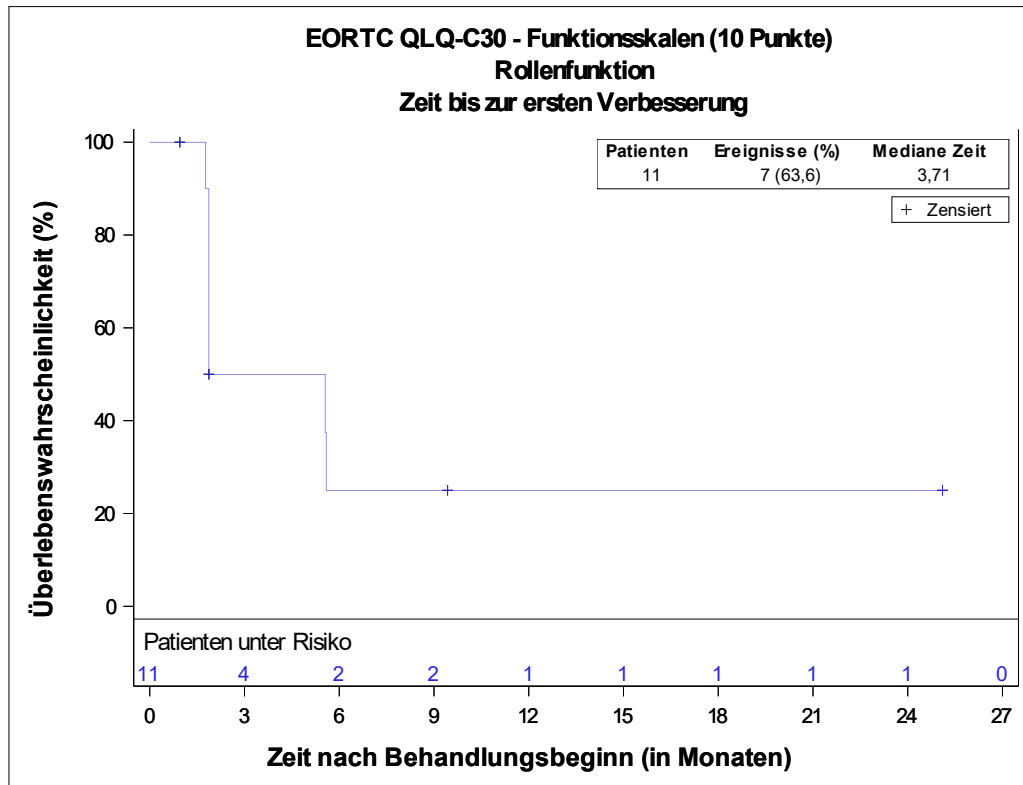
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfrf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 124: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

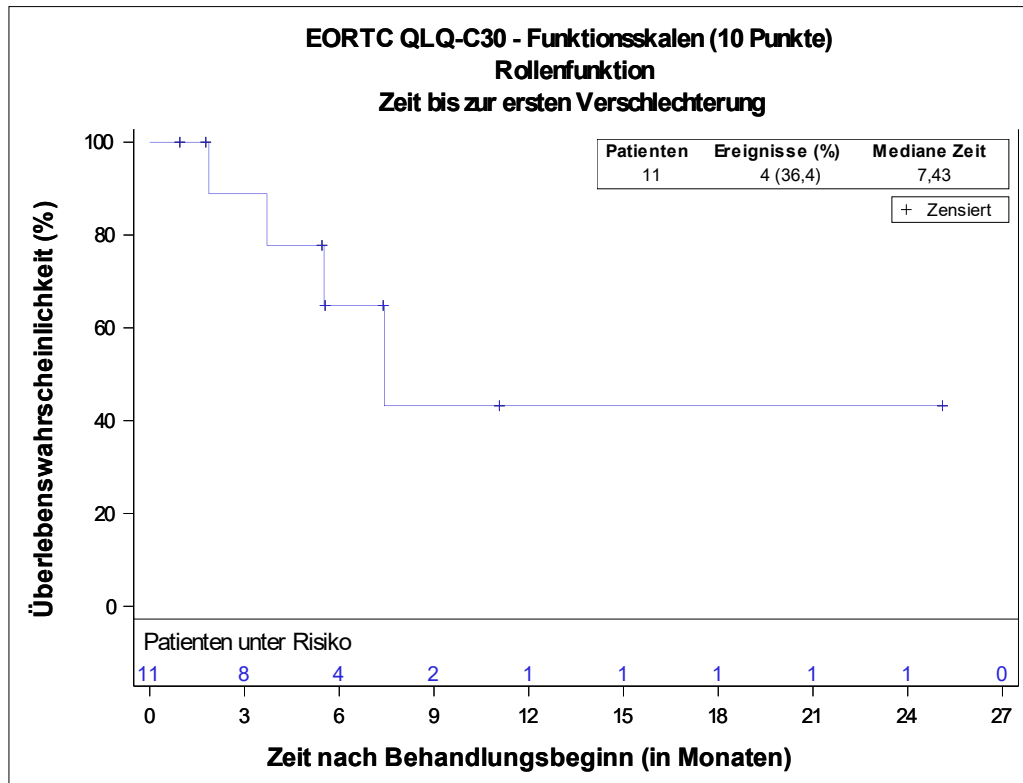
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjfar2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 125: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjtfbrf2_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 126: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 5 Tag 1	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

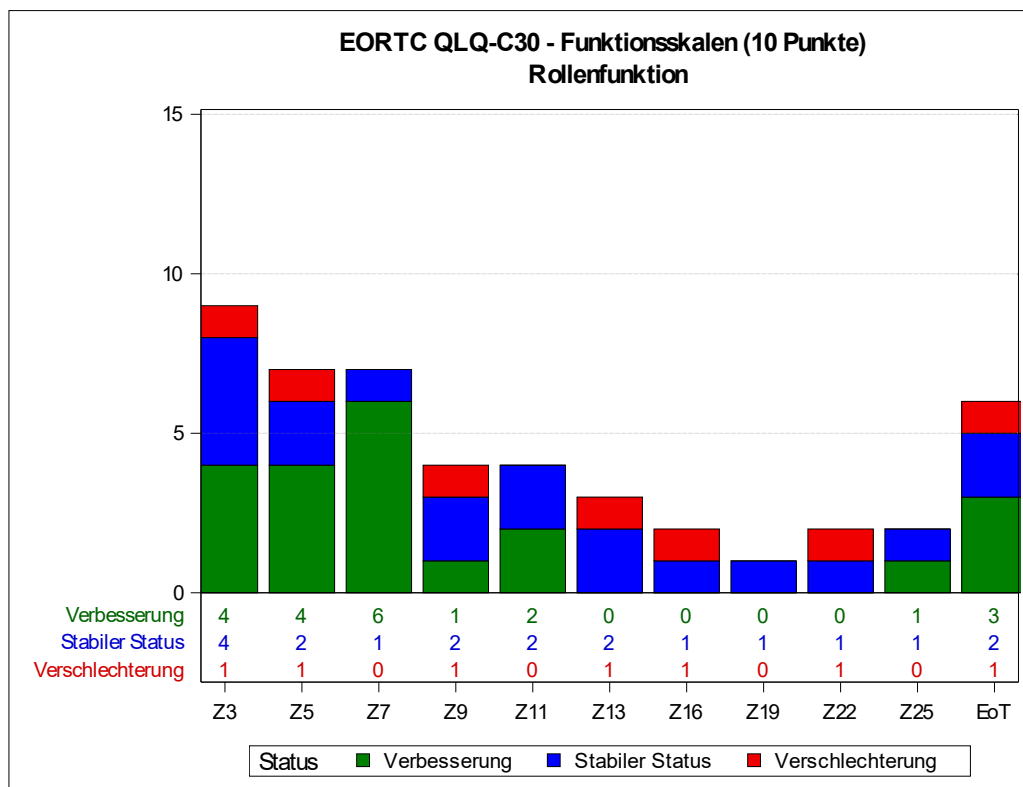
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_tasgco_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 127: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_tasgco_eff.rf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 128: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	60,6 (36,72)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	10,72
[95%-KI] ^c	[-4,46, 25,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	22,12
[95%-KI] ^c	[4,63, 39,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	24,51
[95%-KI] ^c	[7,01, 42,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	13,39
[95%-KI] ^c	[-9,28, 36,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	21,72
[95%-KI] ^c	[-0,95, 44,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	6,92
[95%-KI] ^c	[-19,33, 33,18]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	2,33
[95%-KI] ^c	[-30,00, 34,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	25,51
[95%-KI] ^c	[-20,14, 71,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	10,66
[95%-KI] ^c	[-21,67, 43,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	27,33
[95%-KI] ^c	[-5,00, 59,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	15,51
[95%-KI] ^c	[-2,87, 33,89]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

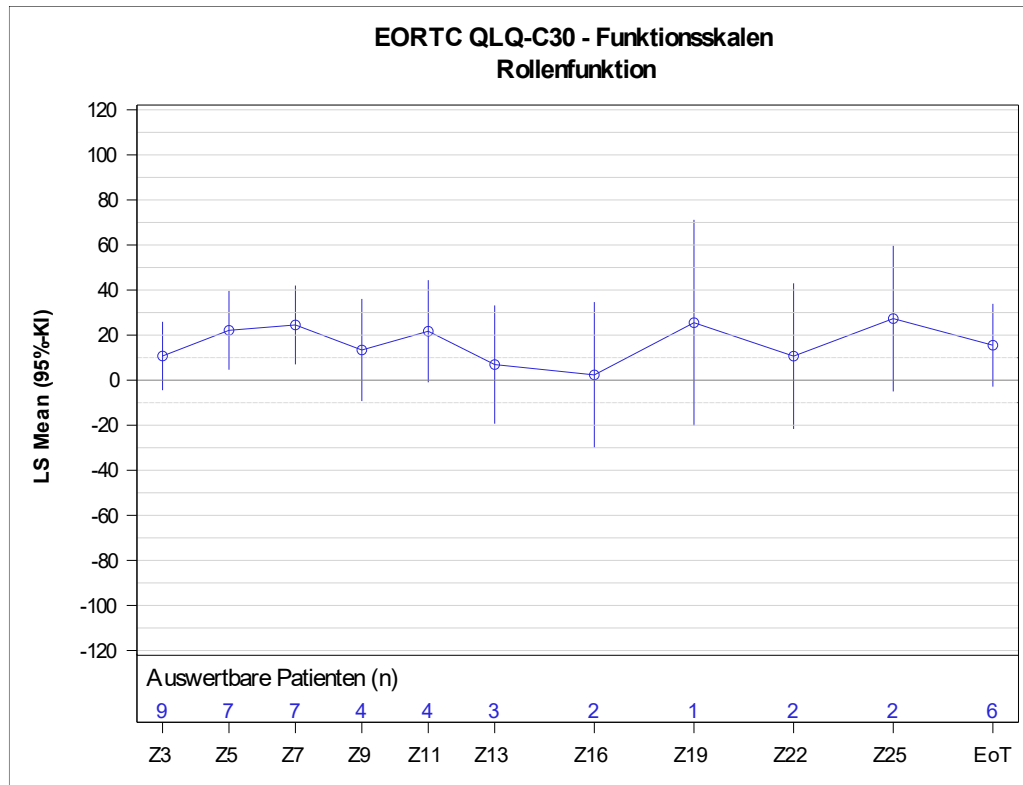
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2rm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 130: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (9,1)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (90,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [22,80; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

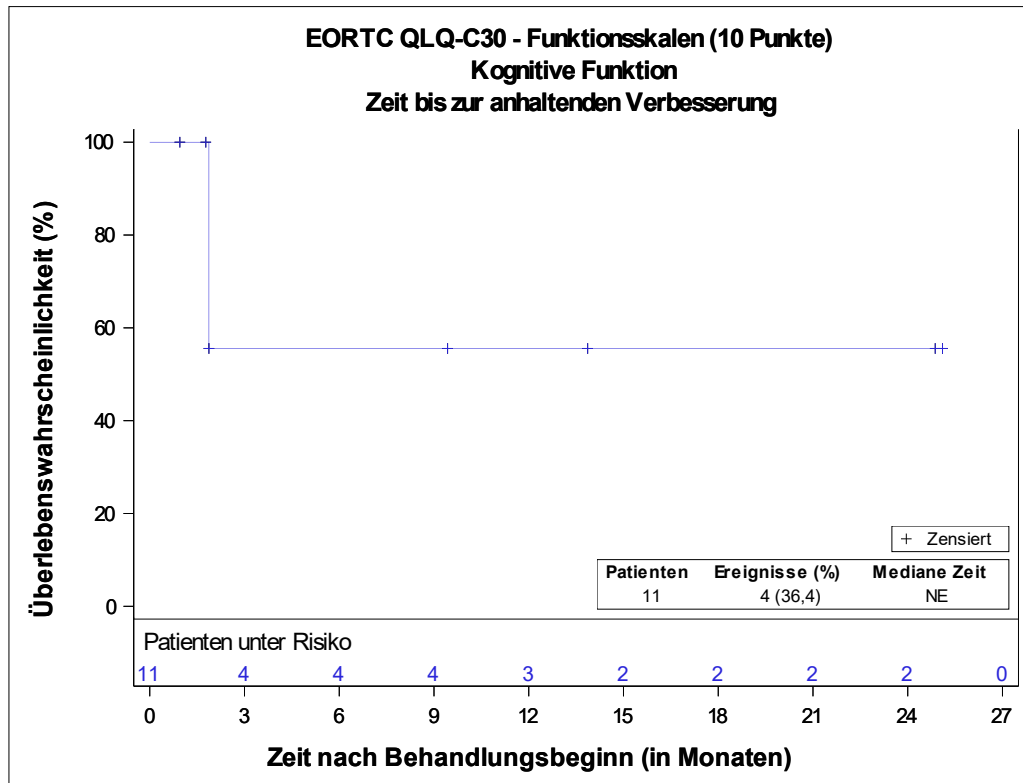
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 131: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

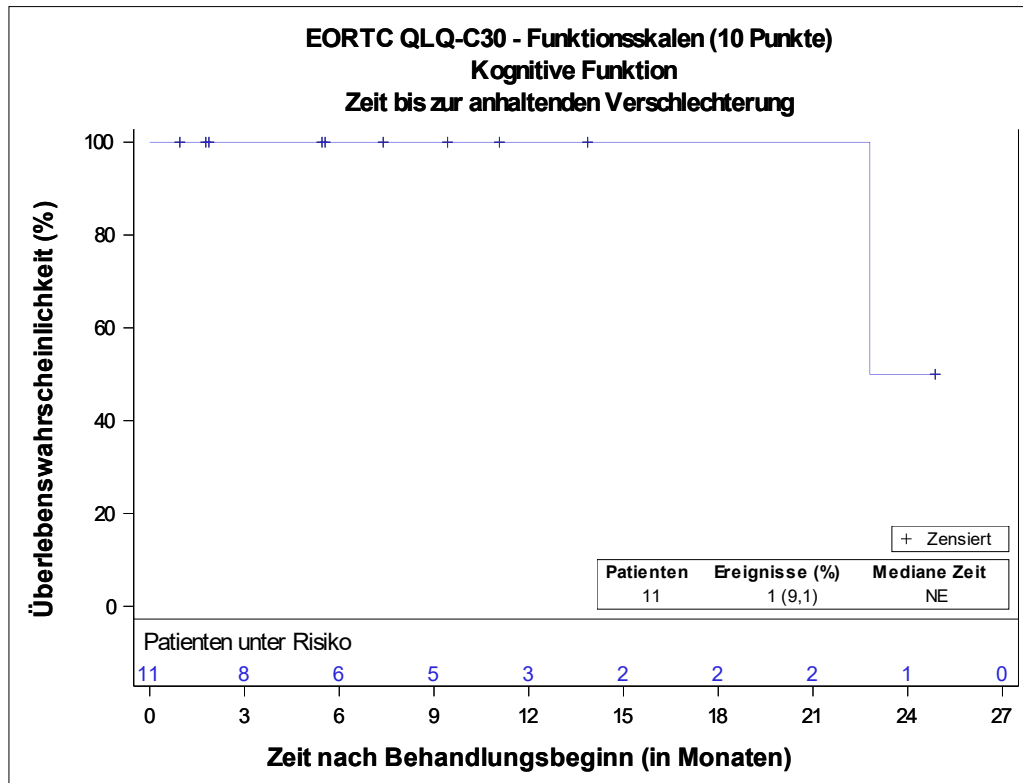
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 132: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

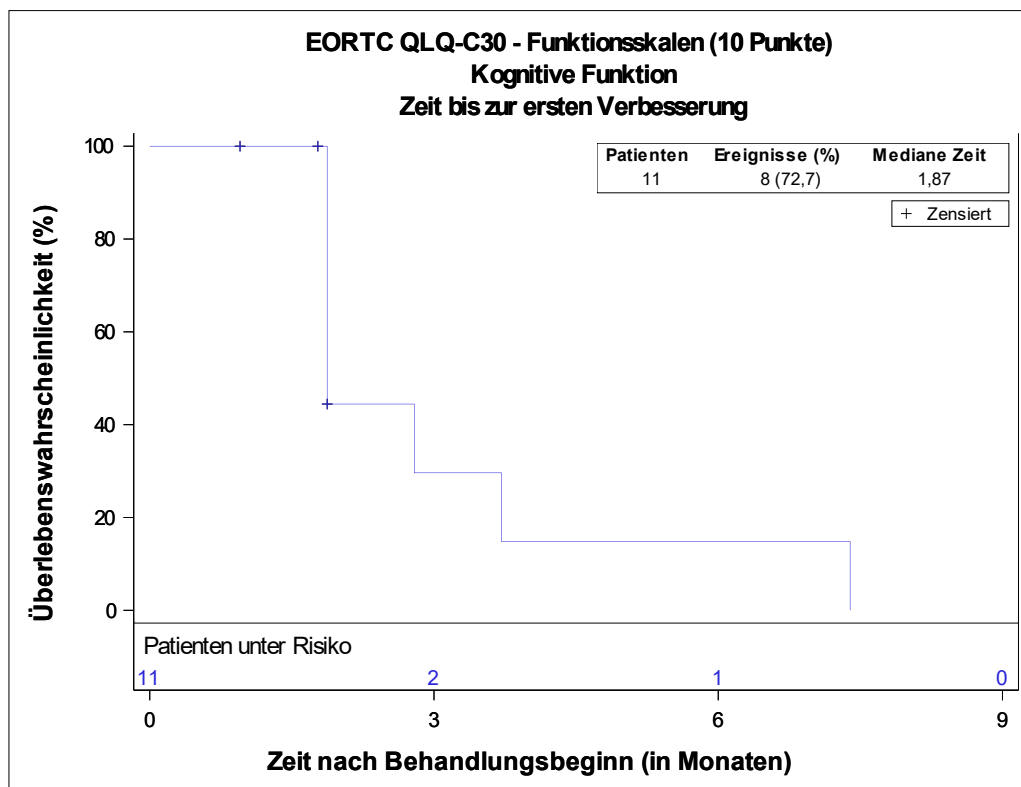
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 133: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (72,7)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (27,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; 3,71]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,86 [1,77; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfjcf_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 134: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

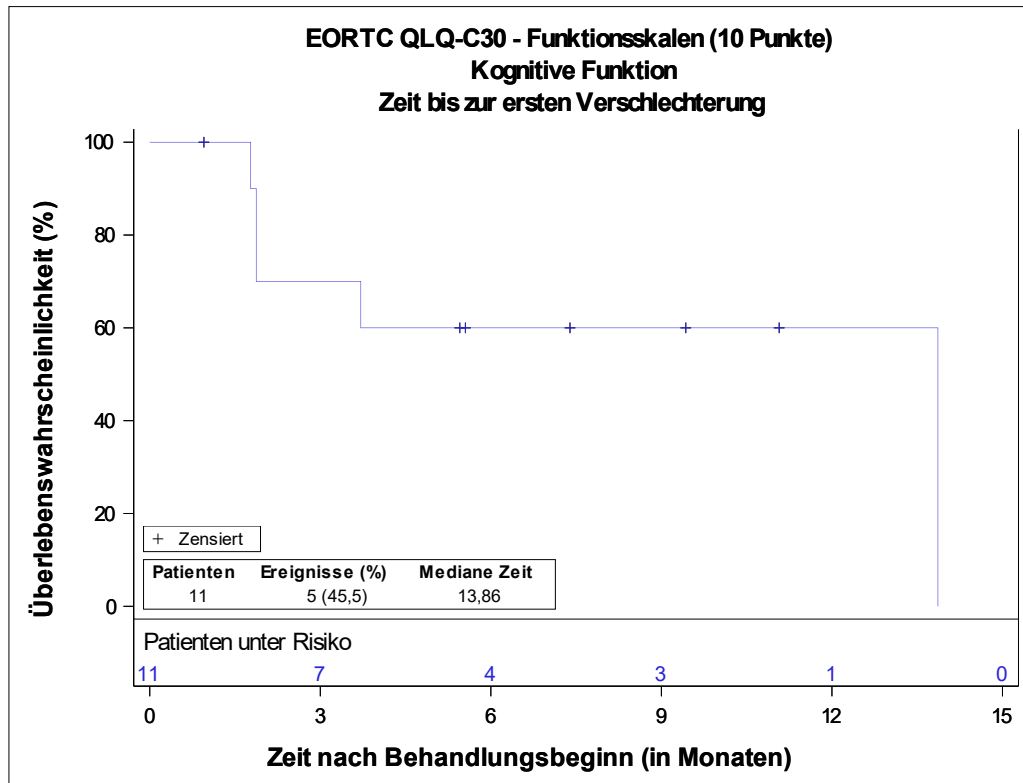
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfacf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 135: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqjtfbcf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 136: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	6 (66,7)	1 (11,1)	2 (22,2)
Zyklus 5 Tag 1	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)
Zyklus 7 Tag 1	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

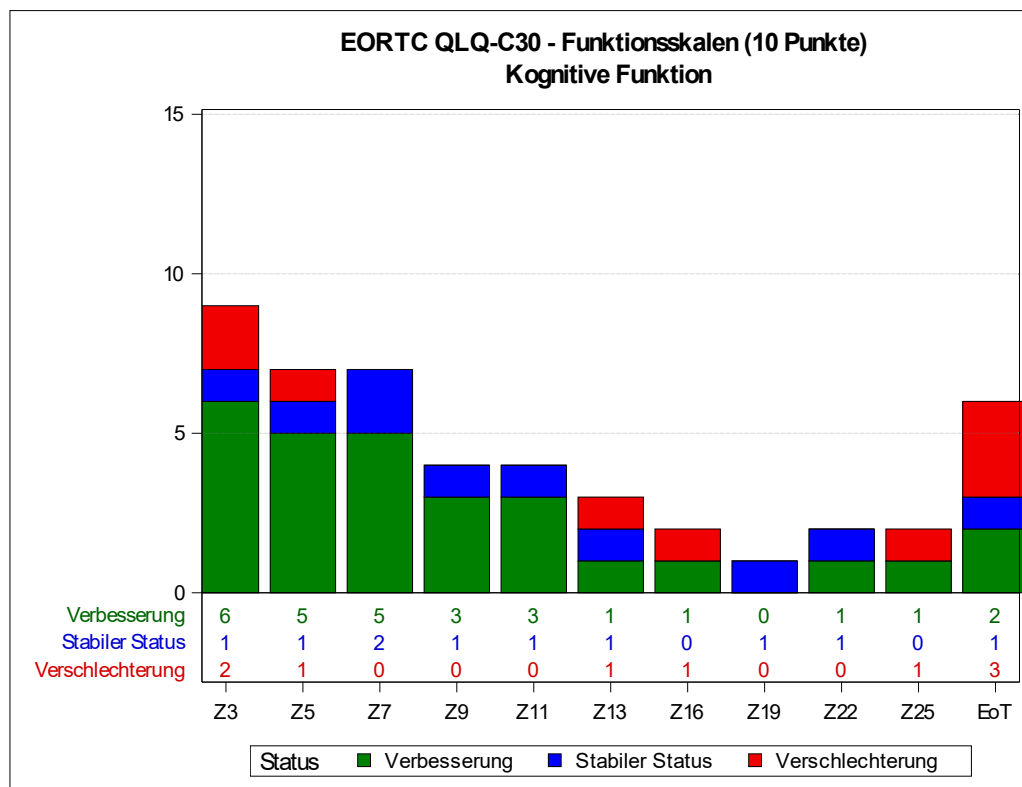
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgo_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 137: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfbc_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 138: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	72,7 (21,44)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	13,16
[95%-KI] ^c	[0,44, 25,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	18,18
[95%-KI] ^c	[3,68, 32,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	15,80
[95%-KI] ^c	[1,30, 30,30]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	17,79
[95%-KI] ^c	[-1,25, 36,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	21,96
[95%-KI] ^c	[2,92, 41,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-1,66
[95%-KI] ^c	[-23,65, 20,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,66
[95%-KI] ^c	[-28,59, 25,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	9,46
[95%-KI] ^c	[-28,97, 47,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	6,68
[95%-KI] ^c	[-20,25, 33,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,66
[95%-KI] ^c	[-28,59, 25,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	3,91
[95%-KI] ^c	[-12,52, 20,33]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

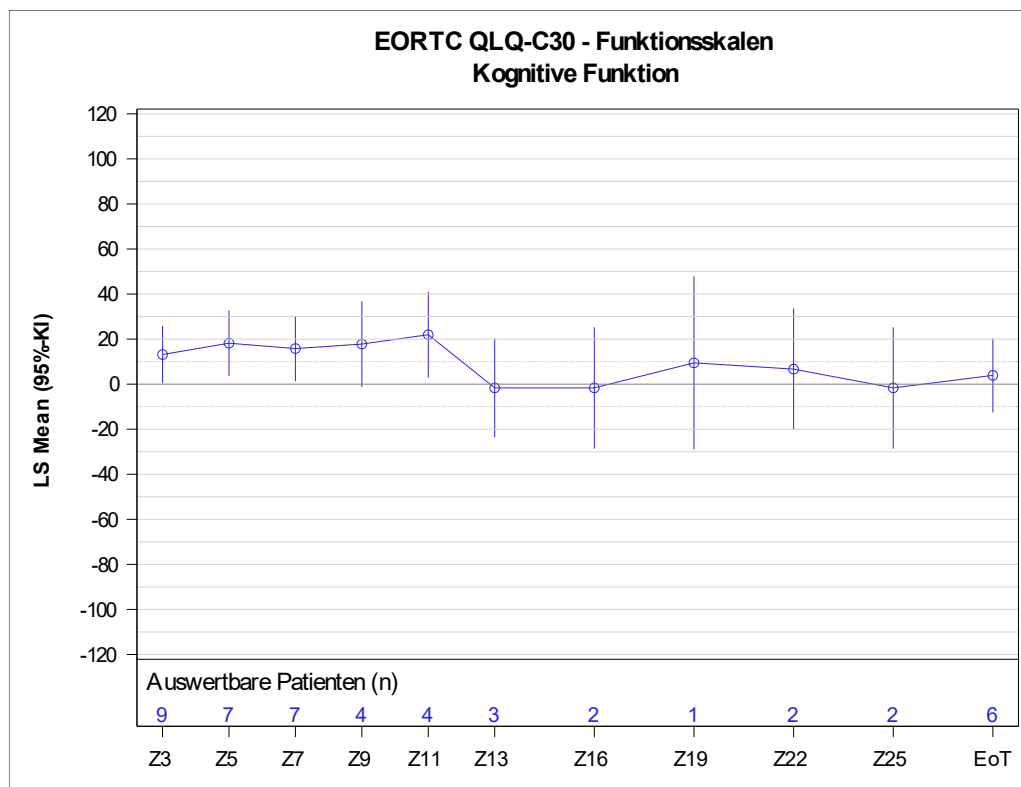
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 139: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfllp_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 140: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (36,4)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (63,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	22,80 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (18,2)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (81,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,36; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

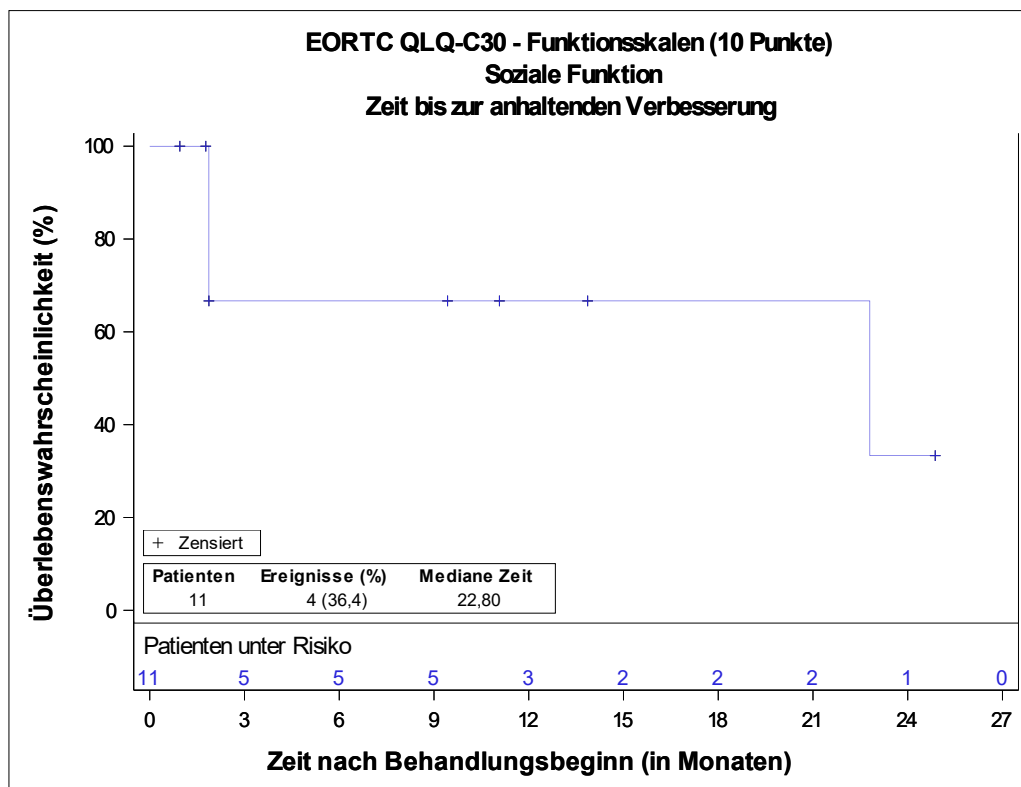
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 141: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

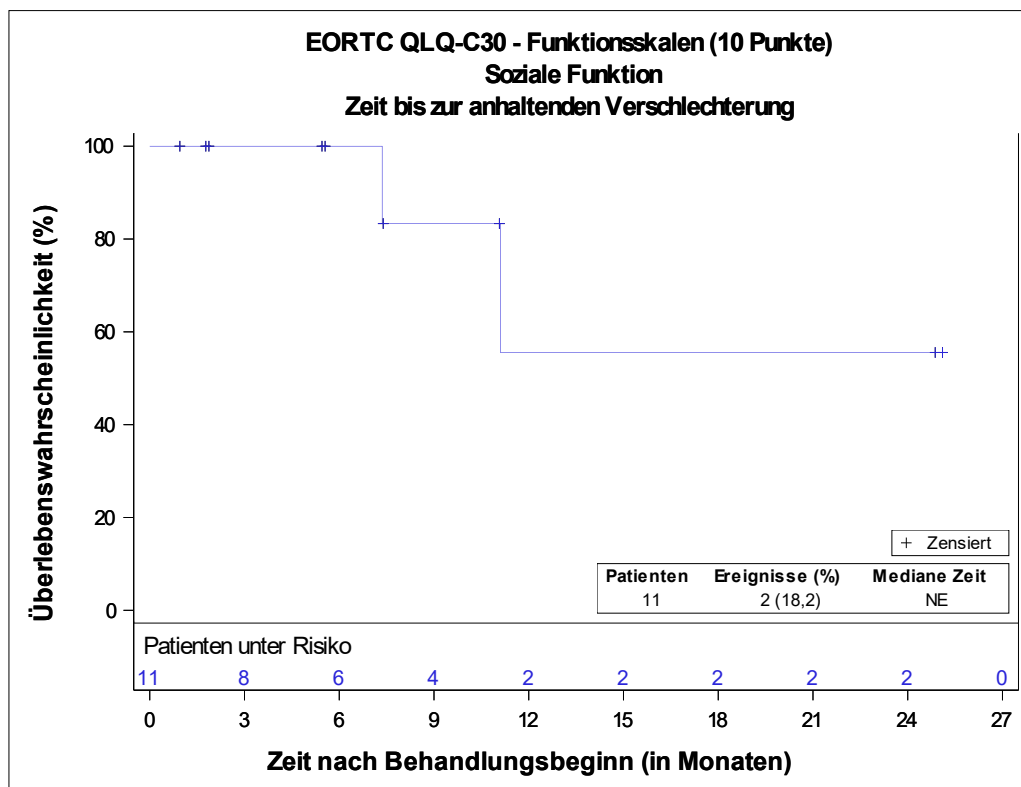
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 142: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

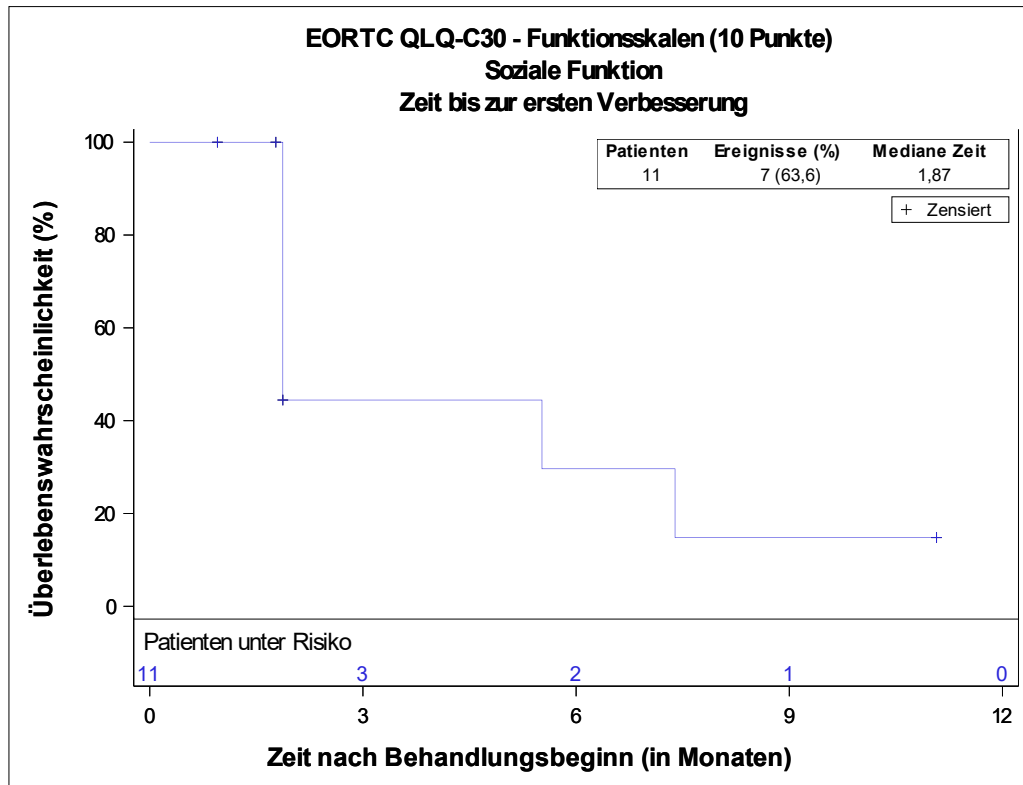
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 143: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (63,6)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (36,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,87 [1,87; 7,39]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (45,5)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (54,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,35 [1,87; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_tasgco_eff.rtf
Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 144: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

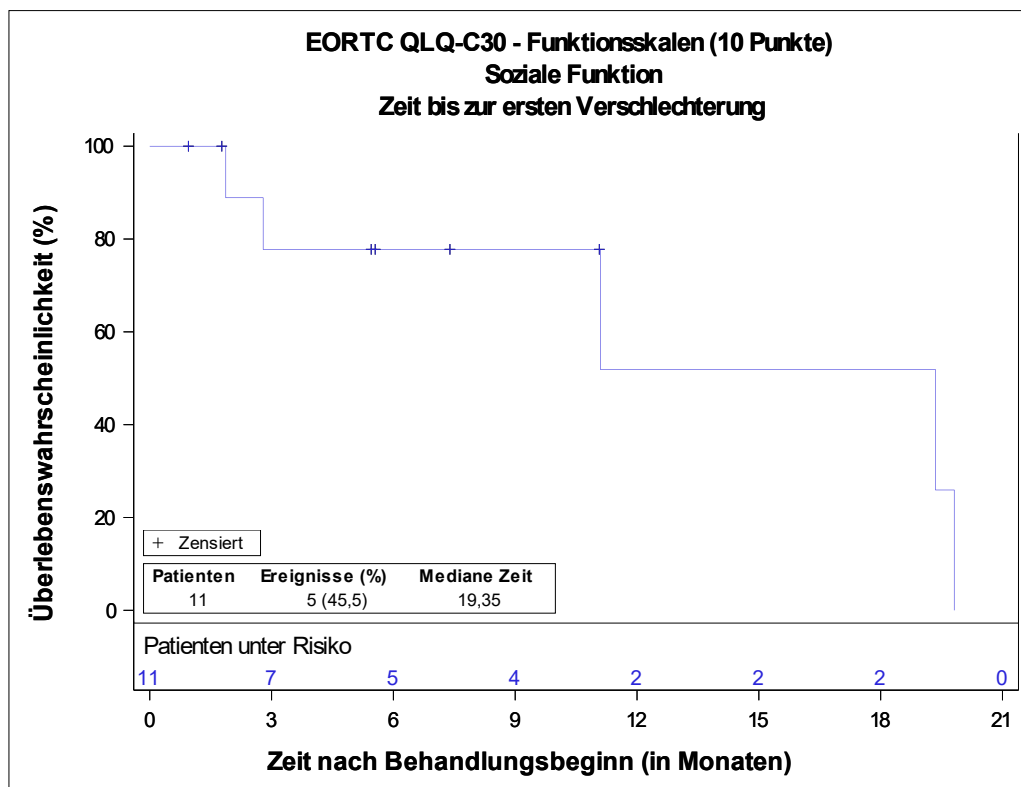
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfuf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 145: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjbsf_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 146: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 11) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)
Zyklus 5 Tag 1	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Zyklus 16 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

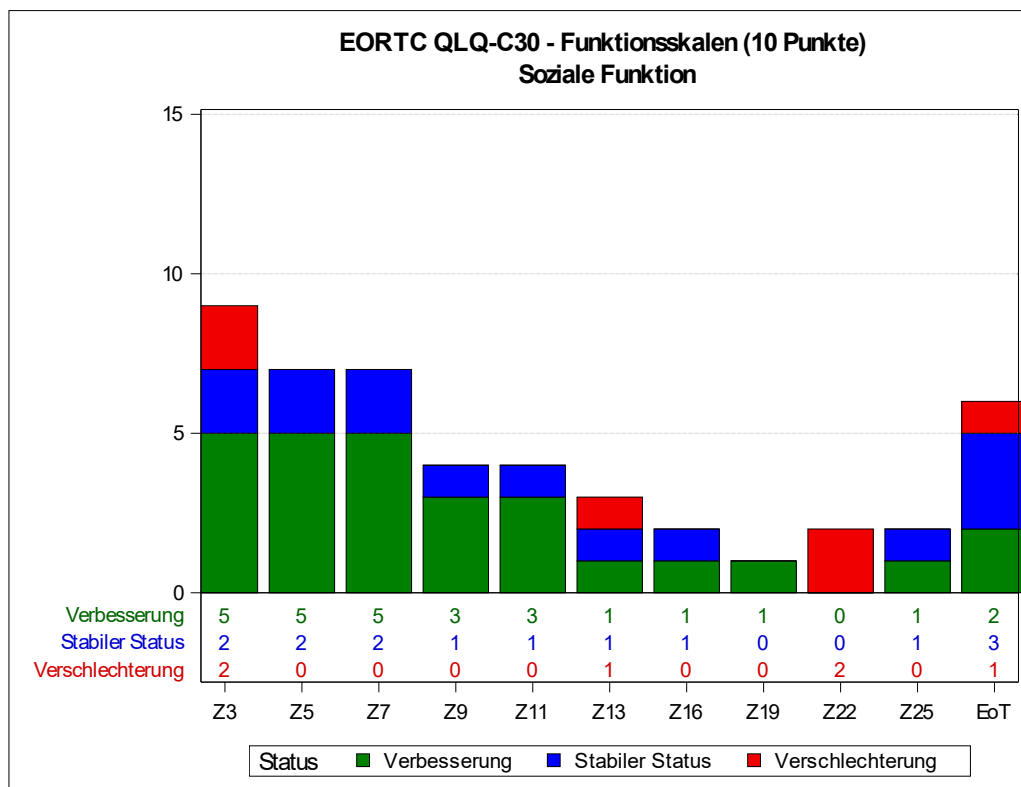
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsf_ch10p2_tasgo_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 147: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfsfb_10p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 148: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	11
Mittelwert (STD)	62,1 (34,23)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	23,87
[95%-KI] ^c	[9,01, 38,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	33,14
[95%-KI] ^c	[16,21, 50,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	7
LS Mean ^c	28,38
[95%-KI] ^c	[11,45, 45,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	30,08
[95%-KI] ^c	[7,74, 52,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	42,58
[95%-KI] ^c	[20,24, 64,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,35
[95%-KI] ^c	[-29,09, 22,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	13,32
[95%-KI] ^c	[-18,20, 44,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	2,08
[95%-KI] ^c	[-42,77, 46,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 11) (N = 13)
n ^b	2
LS Mean ^c	-28,35
[95%-KI] ^c	[-59,87, 3,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	21,65
[95%-KI] ^c	[-9,87, 53,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	18,10
[95%-KI] ^c	[-0,42, 36,61]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

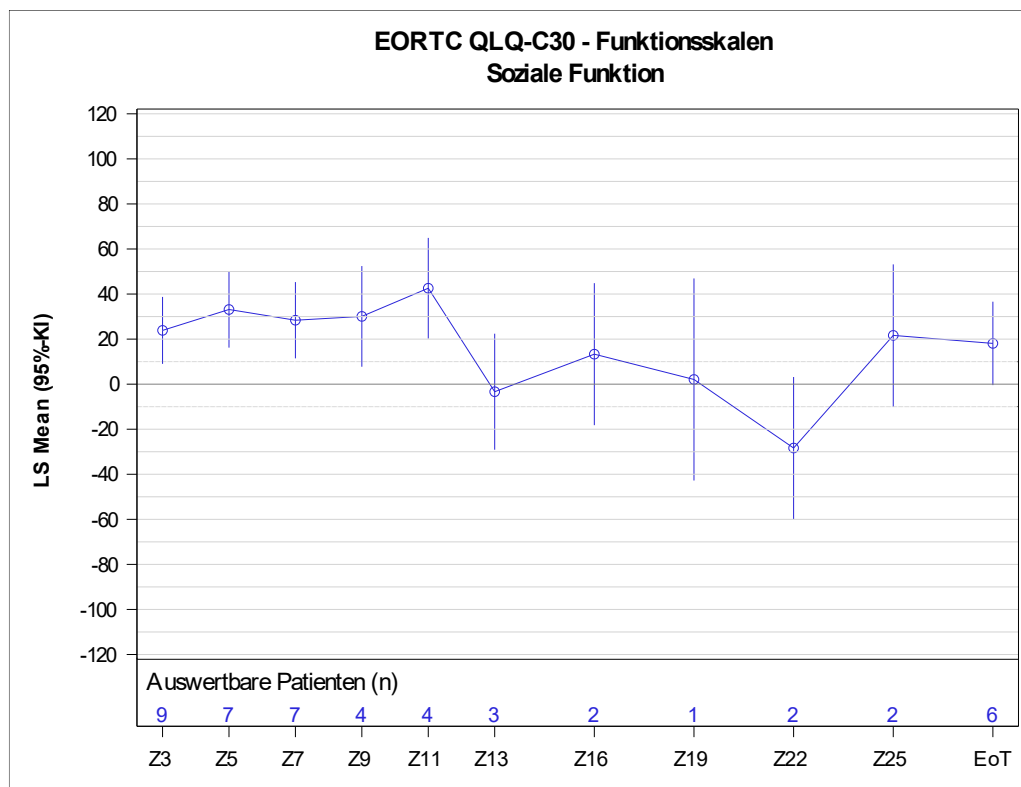
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsfrm_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 149: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsf1p_tasgco_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M3.0.7: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 150: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 14)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	14 (100)
CTCAE-Grad < 3	6 (42,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	8 (57,1)
CTCAE-Grad 3	5 (35,7)
CTCAE-Grad 4	2 (14,3)
CTCAE-Grad 5	1 (7,1)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	13 (92,9)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	4 (28,6)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (50,0)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (14,3)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (7,1)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasgco_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 151: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Kolonkarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 14)
Primäre Diagnose: Kolonkarzinom	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	6 (42,9)
CTCAE-Grad < 3	4 (28,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (14,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	6 (42,9)
CTCAE-Grad < 3	3 (21,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (21,4)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	2 (14,3)
CTCAE-Grad < 3	1 (7,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (7,1)
Schwerwiegend	1 (7,1)
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	5 (35,7)
CTCAE-Grad < 3	2 (14,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (21,4)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	1 (7,1)
CTCAE-Grad < 3	1 (7,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 14)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 anomal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_aesi_ge_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_aesi_ge_tasgco_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M3.1: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 -
LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose:
Kolonkarzinom)**

Anhang 4-M3.1.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	8 (61,5)
Lebend	5 (38,5)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	18,79 [3,94; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	53,8 [24,8; 76,0]
≥ 24 Monate	44,9 [17,7; 69,0]
≥ 36 Monate	35,9 [11,7; 61,3]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	34,63
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

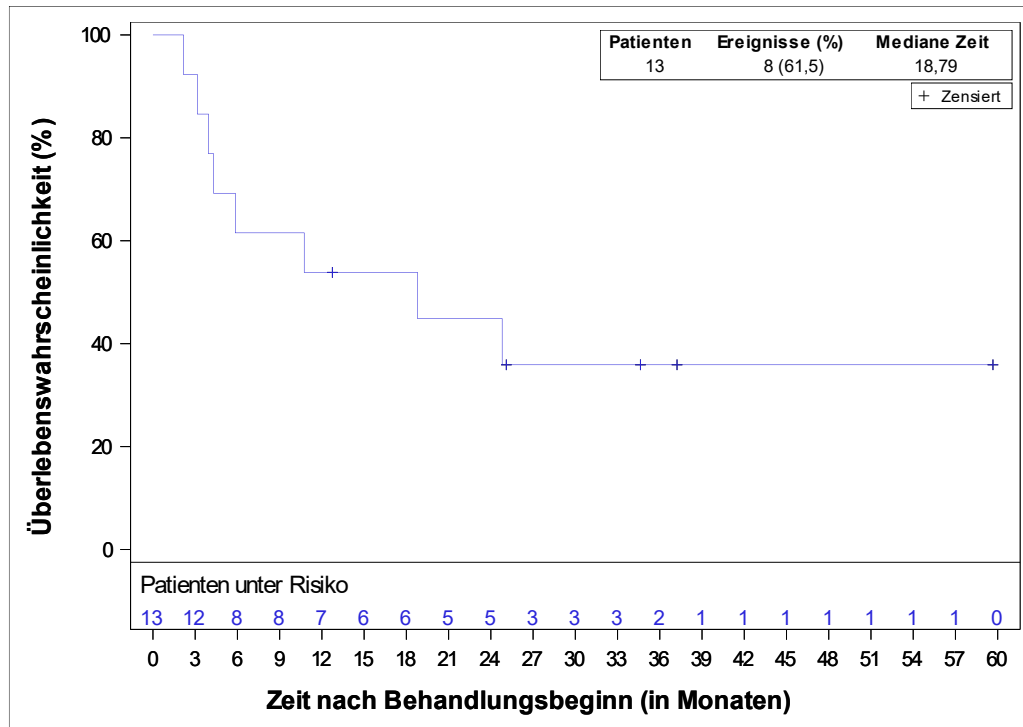
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M3.1.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	5 (38,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (15,4)
Zensiert	6 (46,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	3 (23,1)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	2 (15,4)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (7,7)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	5,55 [3,15; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	48,6 [19,2; 73,0]
≥ 24 Monate	48,6 [19,2; 73,0]
≥ 30 Monate	48,6 [19,2; 73,0]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	16,43
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

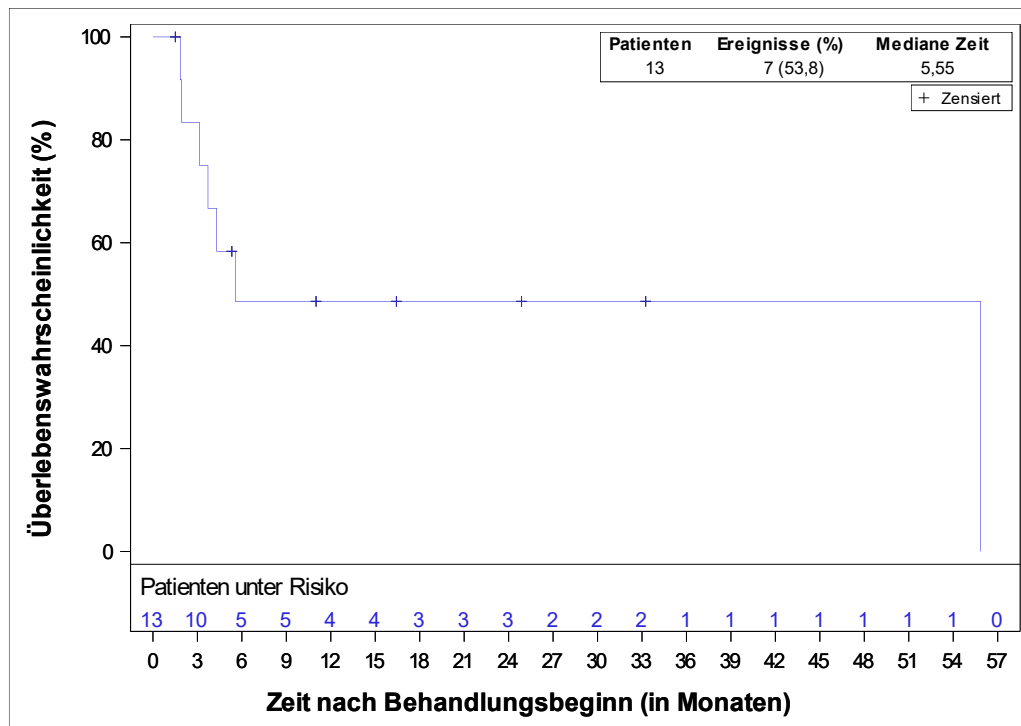
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_pfskm_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M3.1.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 5: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (7,7)
Partielles Ansprechen (PR)	6 (46,2)
Stabile Erkrankung (SD)	3 (23,1)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	2 (15,4)
Progressive Erkrankung (PD)	2 (15,4)
Nicht auswertbar	1 (7,7)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	9 (69,2) [38,6; 90,9]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 6: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Objektive Ansprechrates (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] ^b	7 (53,8) [25,1; 80,8]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 7: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	7
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	1 (14,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 (14,3)
Zensiert	5 (71,4)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	3 (42,9)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	1 (14,3)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (14,3)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	52,14 [2,50; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	85,7 [33,4; 97,9]
≥ 12 Monate	85,7 [33,4; 97,9]
≥ 18 Monate	85,7 [33,4; 97,9]
≥ 24 Monate	85,7 [33,4; 97,9]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N). Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_tasg.sas

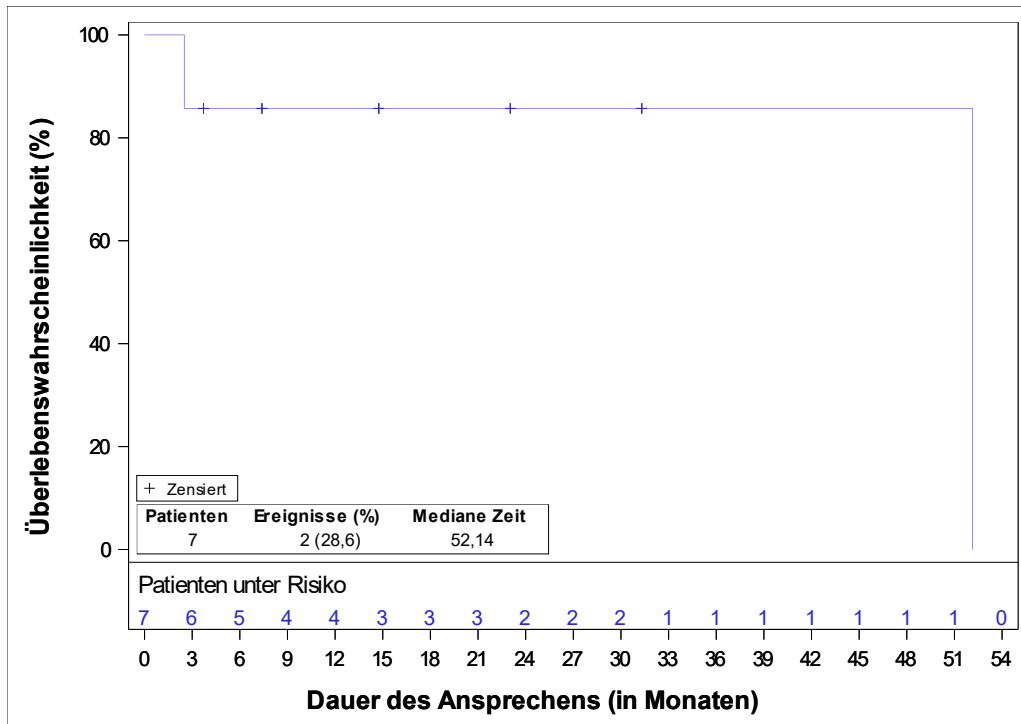
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_tasgpa_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Tabelle 9: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	7
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,64; 3,75)
Q1-Q3	1,71-3,65
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	5 (71,4)
≥ 2 und < 4 Monate	2 (28,6)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	0 (0,0)
max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M3.1.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 10: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,84; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

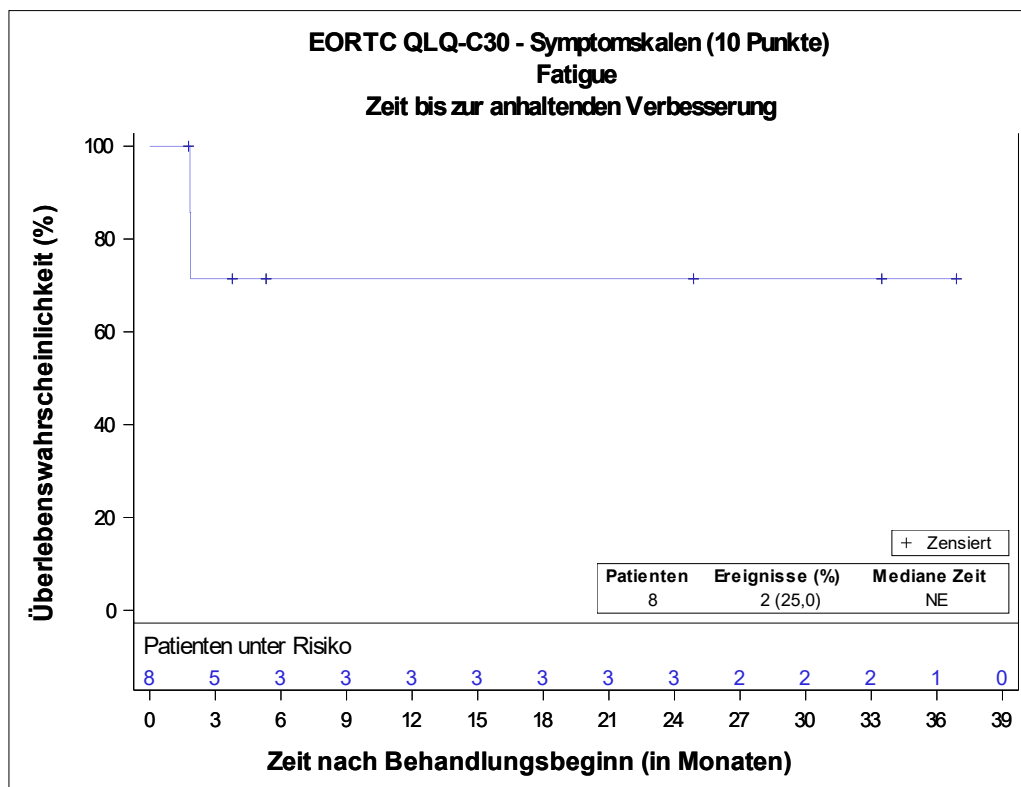
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 11: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

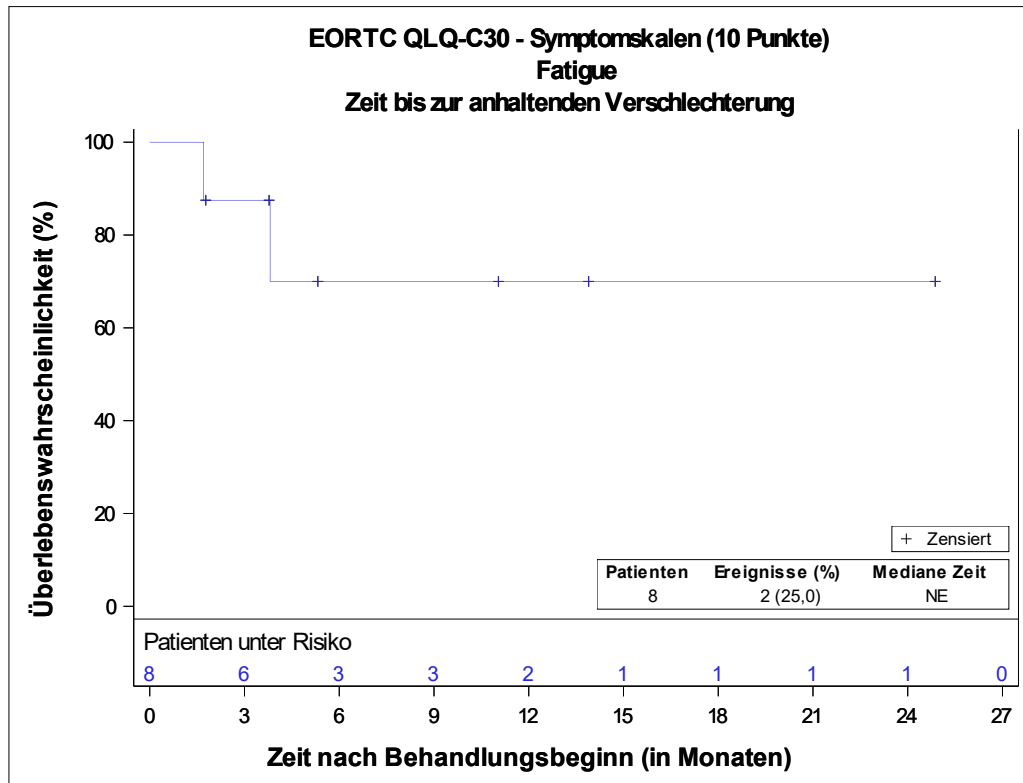
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 12: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbfa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 13: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (62,5)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (37,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,81 [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

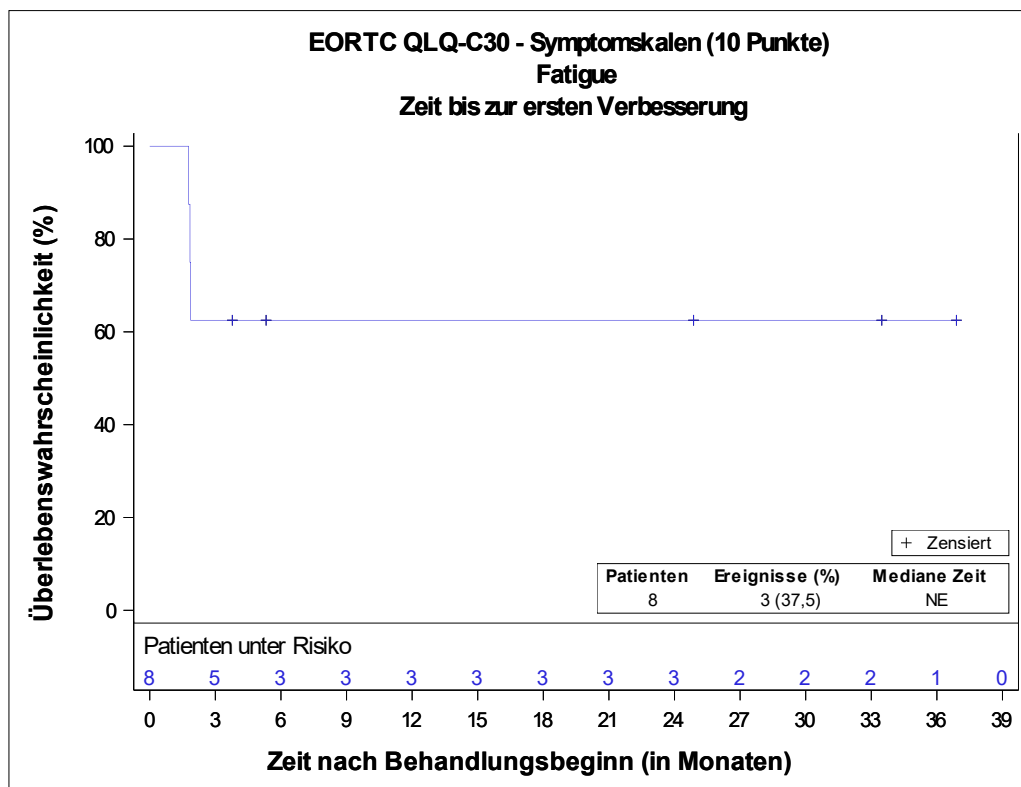
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstffa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 14: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

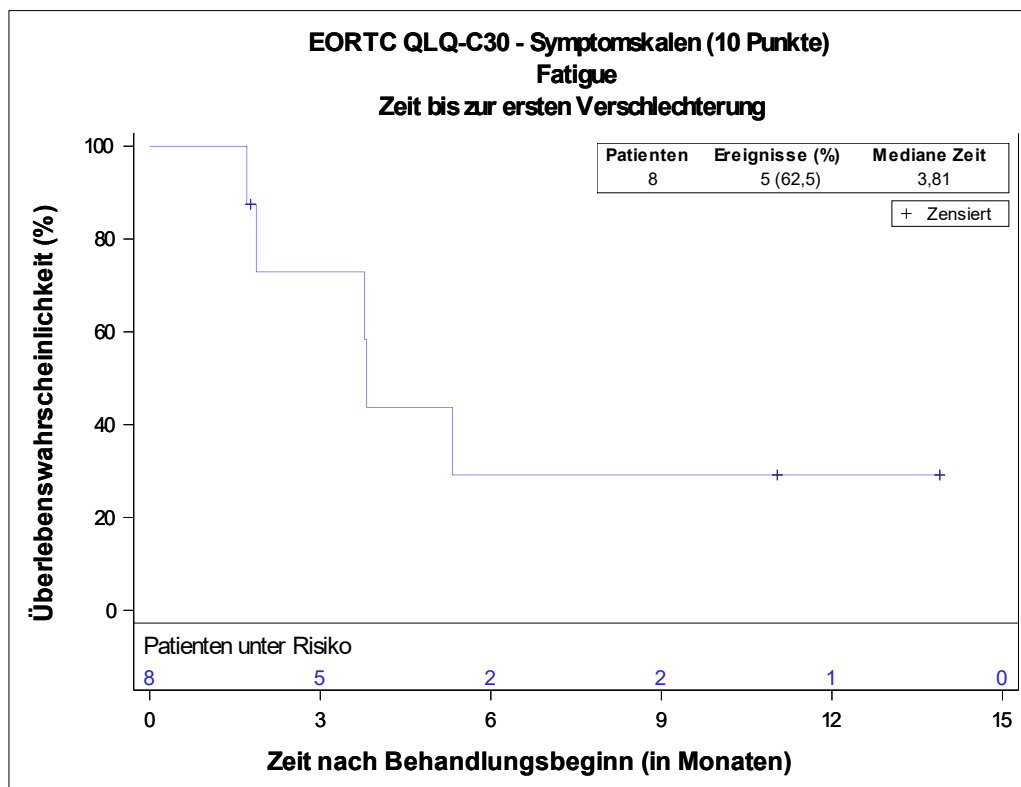
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfafa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 15: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfjfa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 16: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)
Zyklus 5 Tag 1	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (75,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

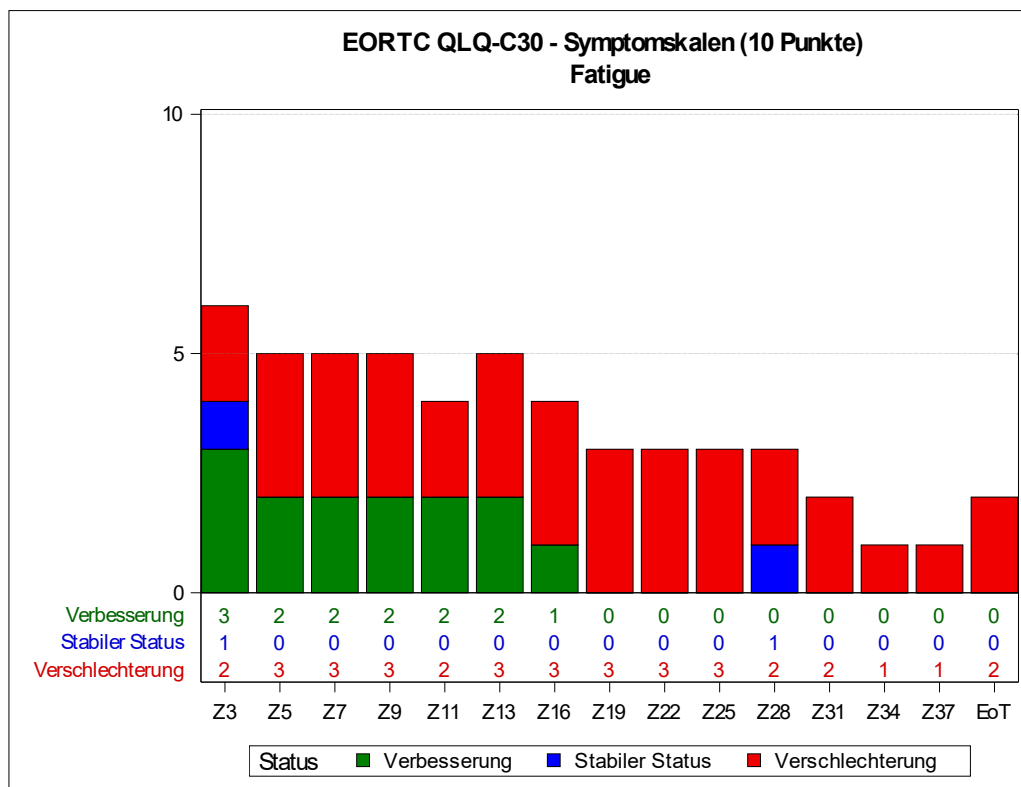
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfj_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 17: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 18: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	41,7 (22,81)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-9,63
[95%-KI] ^c	[-29,66, 10,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,00
[95%-KI] ^c	[-21,85, 21,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	2,22
[95%-KI] ^c	[-19,62, 24,07]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,44
[95%-KI] ^c	[-17,40, 26,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-7,04
[95%-KI] ^c	[-31,54, 17,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,67
[95%-KI] ^c	[-15,18, 28,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,33
[95%-KI] ^c	[-16,09, 32,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	23,95
[95%-KI] ^c	[-4,37, 52,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	23,95
[95%-KI] ^c	[-4,37, 52,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	27,65
[95%-KI] ^c	[-0,66, 55,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	20,24
[95%-KI] ^c	[-8,07, 48,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	33,33
[95%-KI] ^c	[-1,21, 67,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	28,16
[95%-KI] ^c	[-21,26, 77,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	39,27
[95%-KI] ^c	[-10,15, 88,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	37,79
[95%-KI] ^c	[2,79, 72,78]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

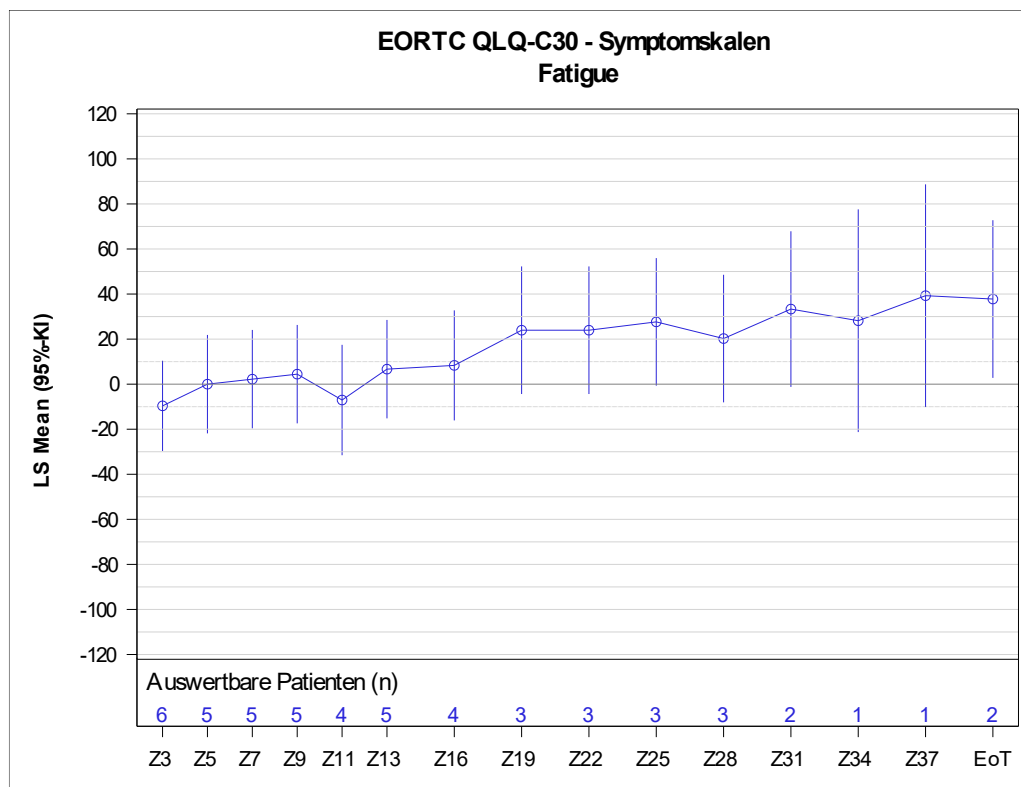
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 20: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

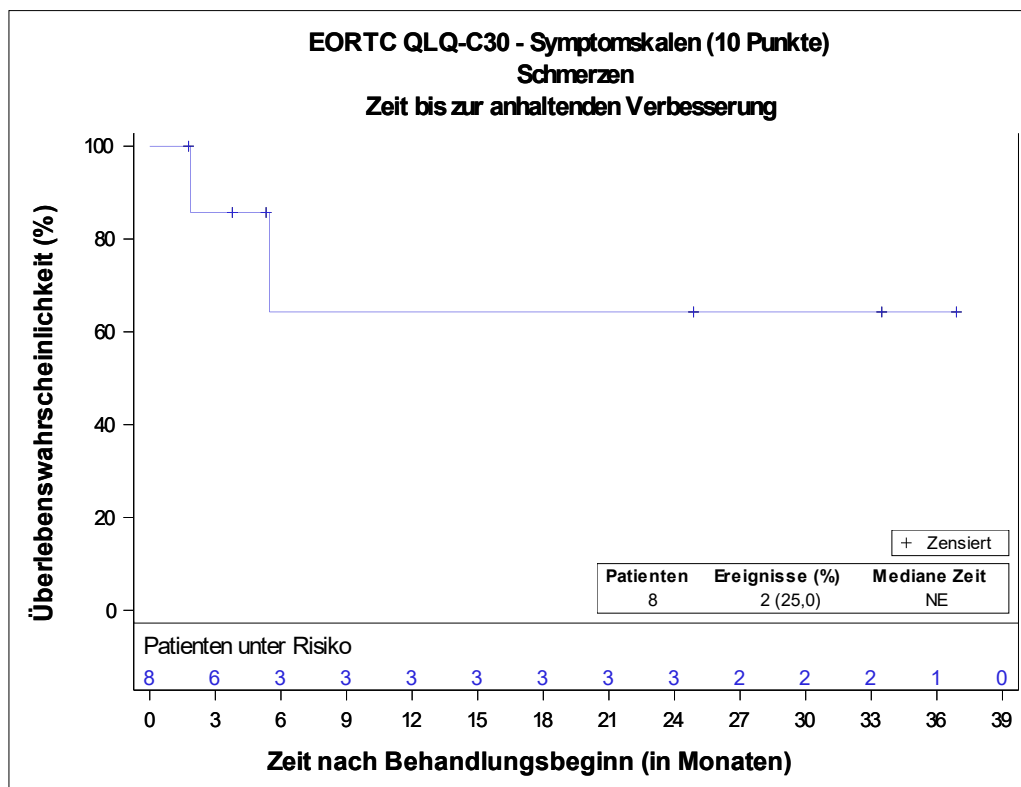
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 21: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

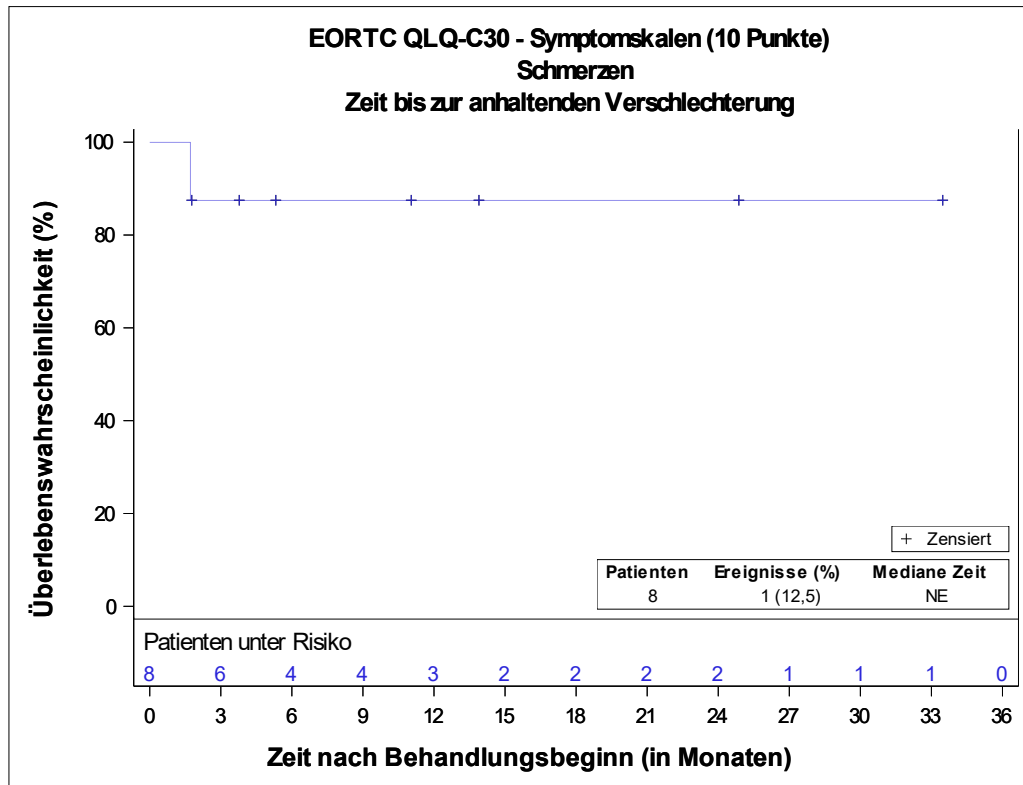
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 22: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbpa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 23: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95% -KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95% -KI] ^{a,b}	5,65 [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

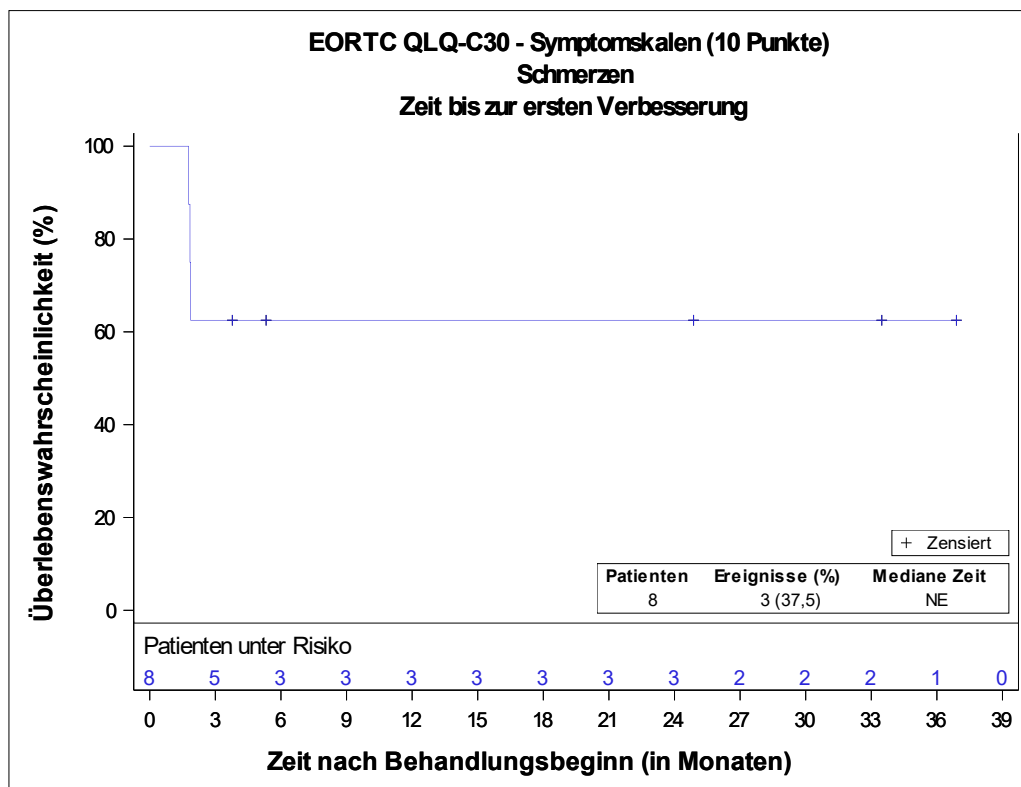
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 24: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

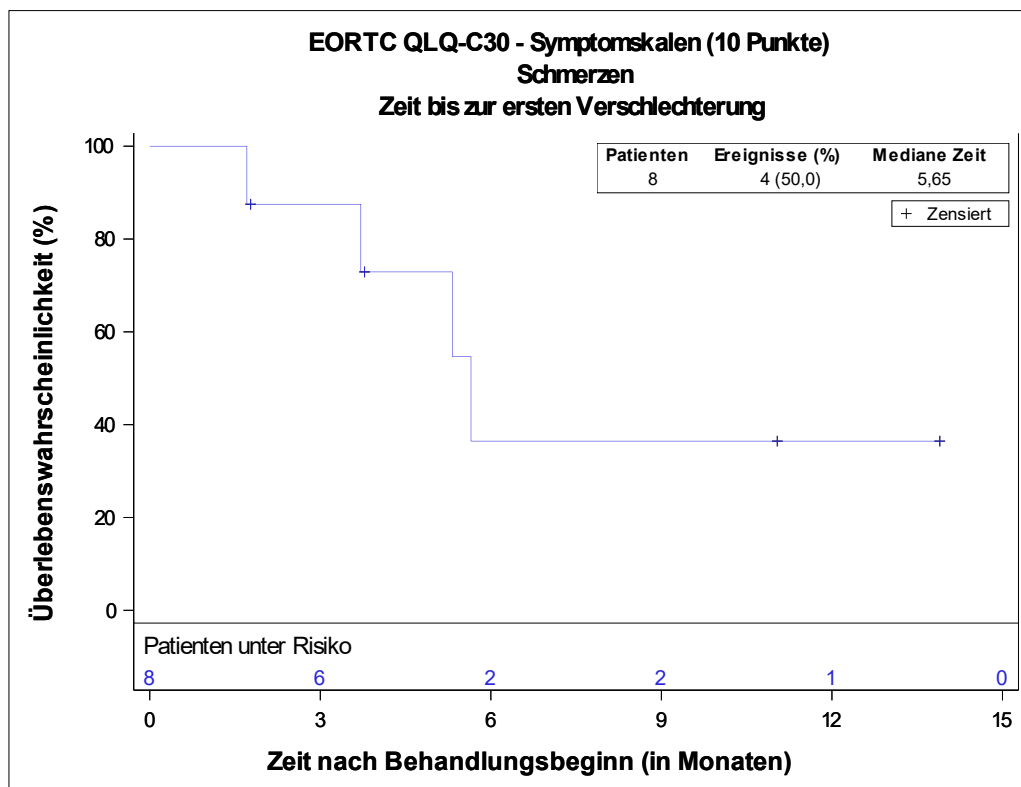
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 25: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbpa_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 26: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

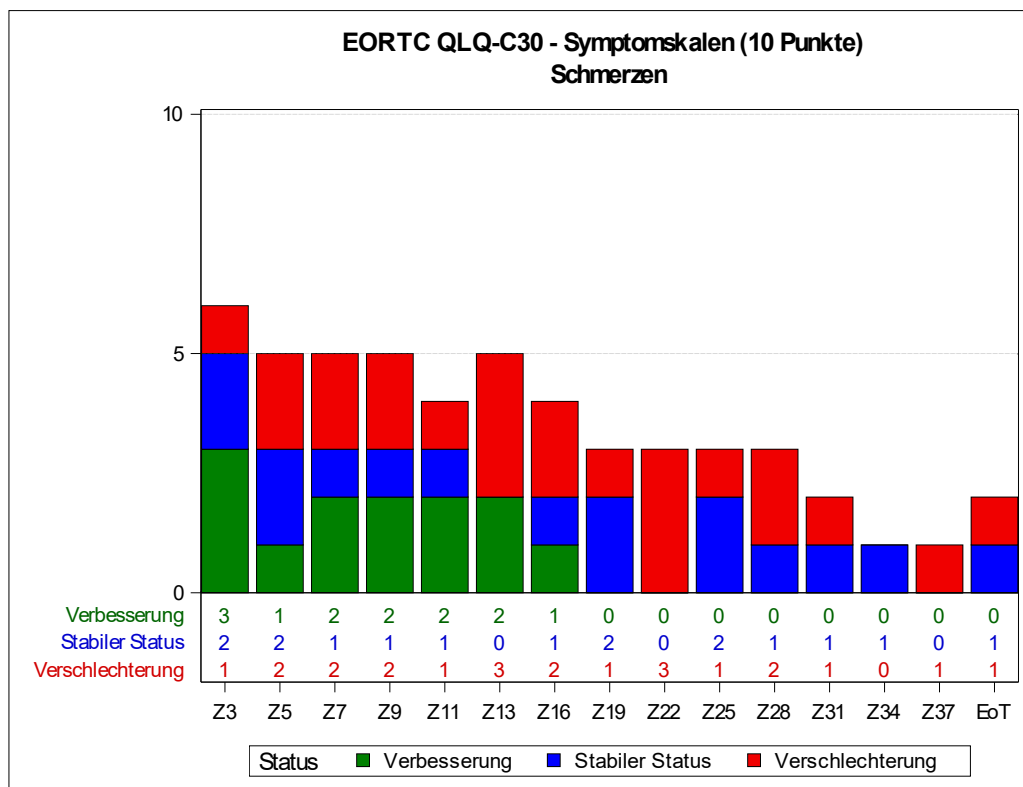
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 27: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspabc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 28: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	37,5 (29,21)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-9,84
[95%-KI] ^c	[-28,31, 8,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,16
[95%-KI] ^c	[-26,25, 13,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,50
[95%-KI] ^c	[-29,59, 10,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,50
[95%-KI] ^c	[-19,59, 20,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,02
[95%-KI] ^c	[-32,48, 12,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	7,17
[95%-KI] ^c	[-12,92, 27,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-6,37
[95%-KI] ^c	[-28,84, 16,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-4,63
[95%-KI] ^c	[-30,76, 21,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	12,03
[95%-KI] ^c	[-14,10, 38,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	0,92
[95%-KI] ^c	[-25,21, 27,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	6,48
[95%-KI] ^c	[-19,65, 32,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	3,01
[95%-KI] ^c	[-28,80, 34,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	9,25
[95%-KI] ^c	[-35,76, 54,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	25,92
[95%-KI] ^c	[-19,10, 70,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	39,46
[95%-KI] ^c	[6,23, 72,69]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; N: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

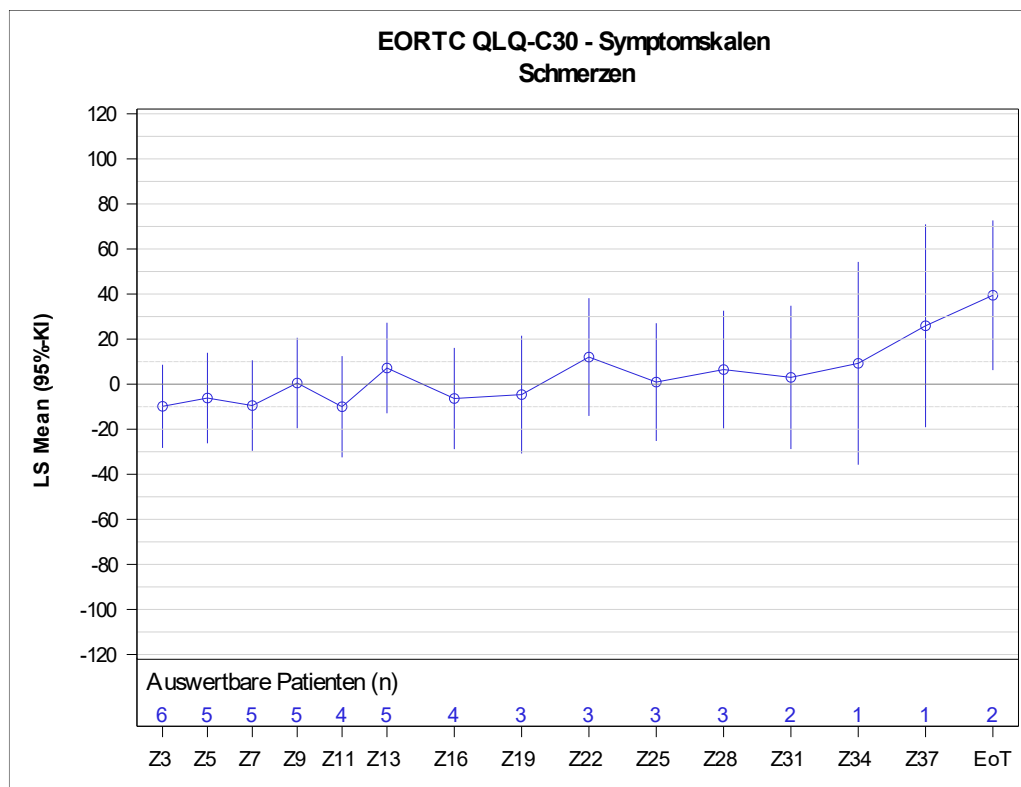
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 30: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,84; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

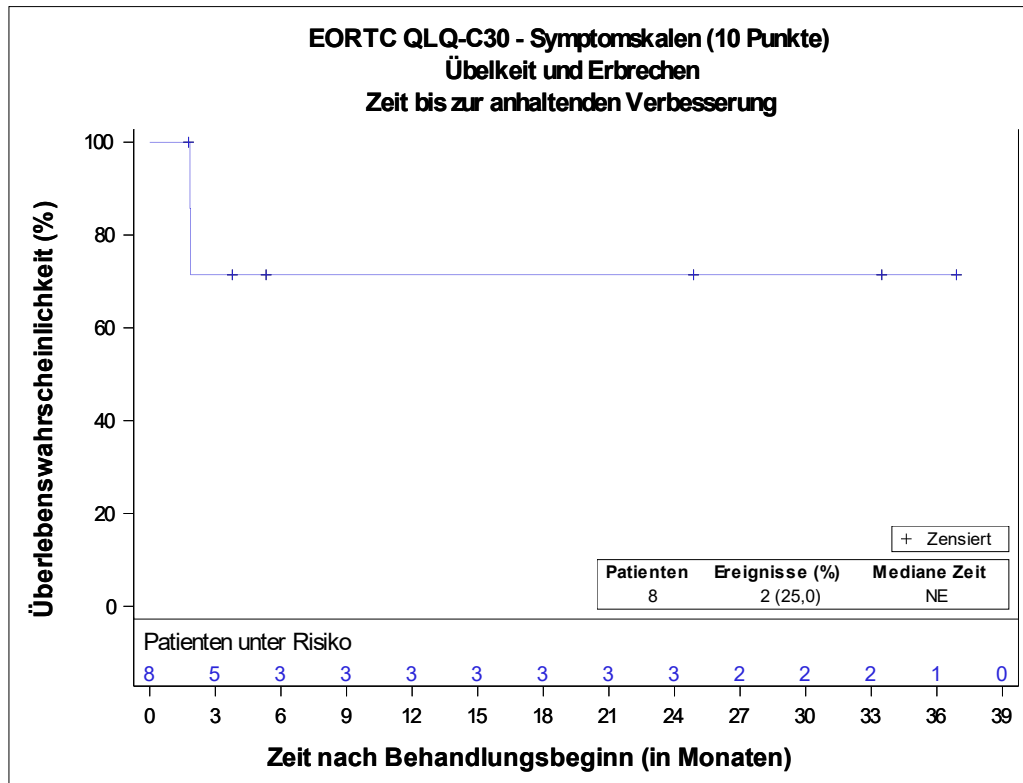
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 31: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

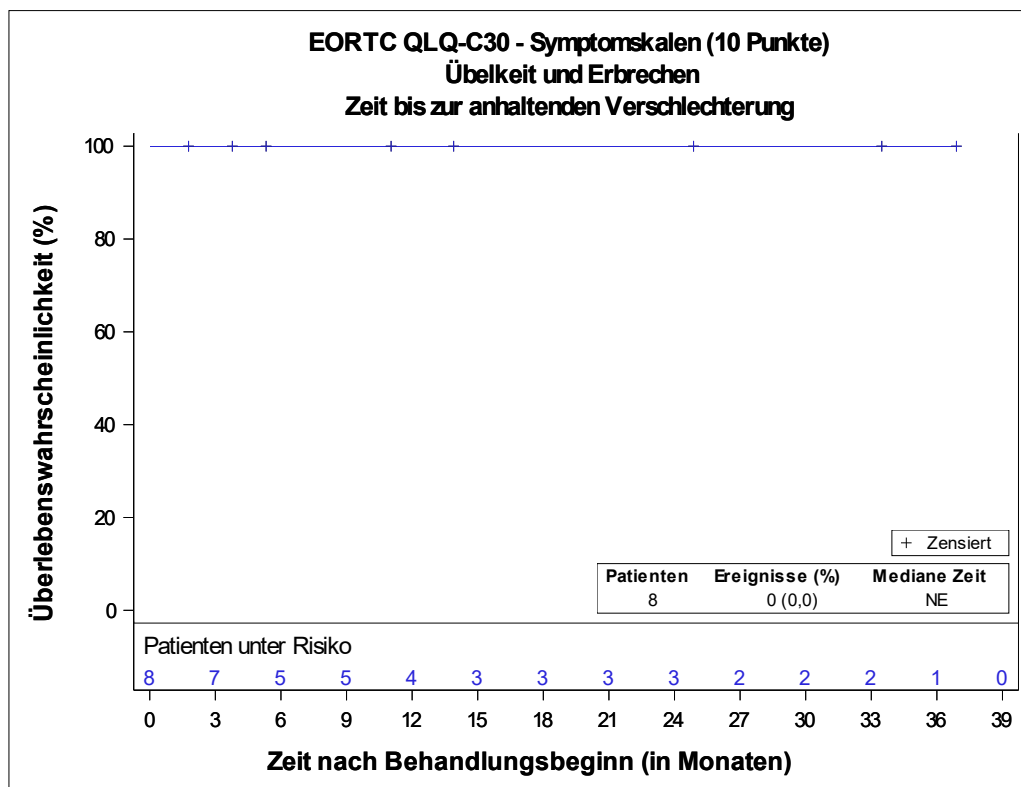
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 32: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 33: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [8,15; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

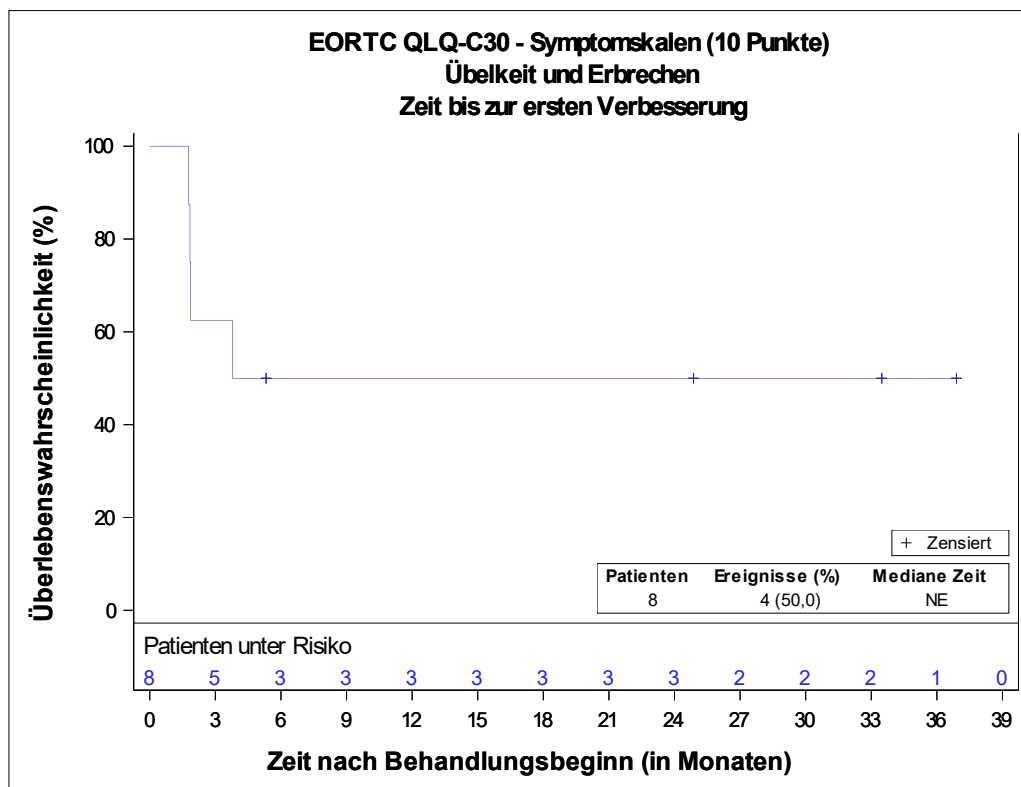
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfnv_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 34: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

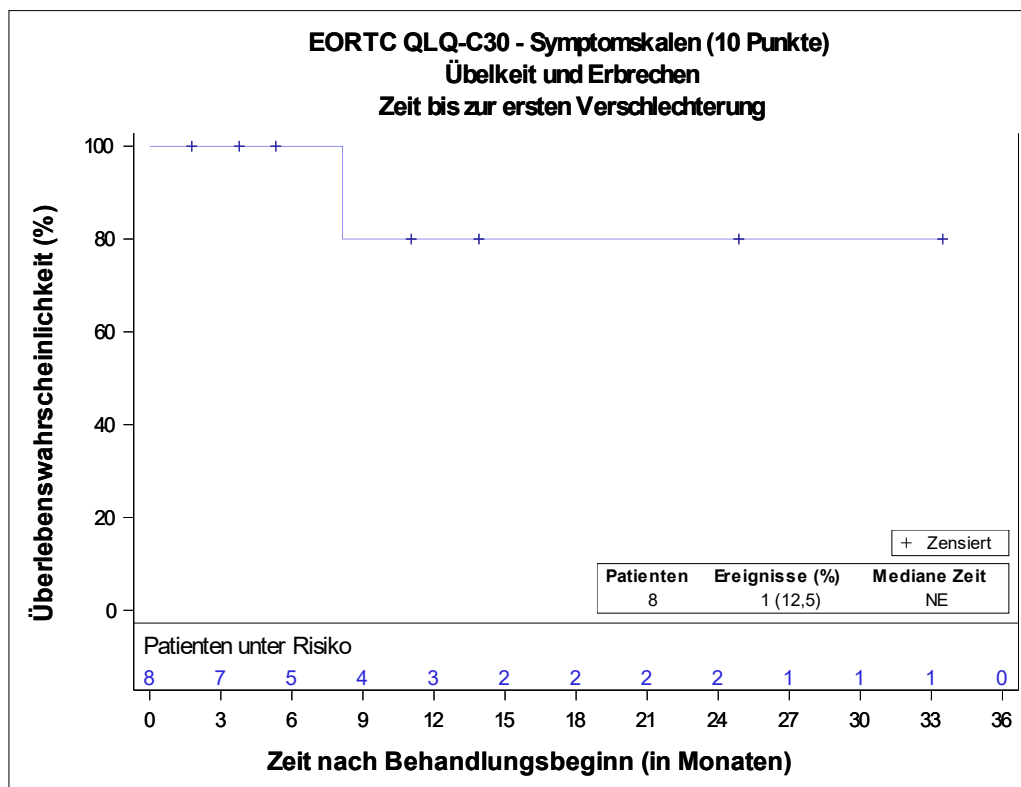
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfanv_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 35: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbtnv_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 36: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (50,0)	1 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

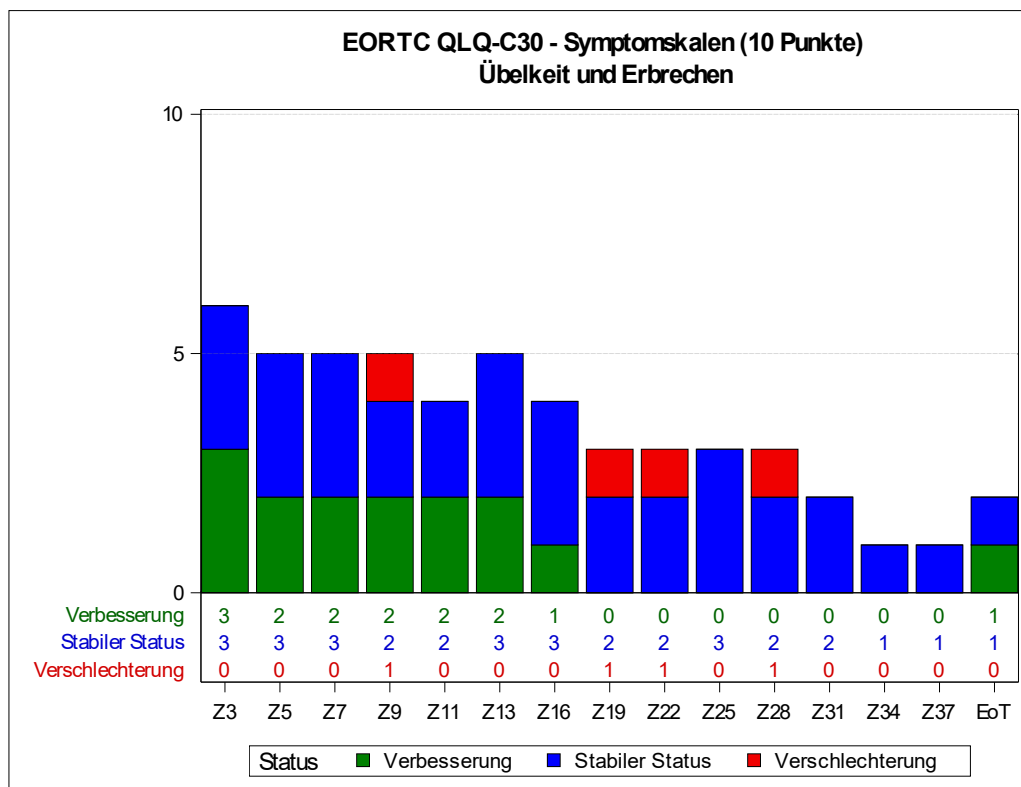
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 37: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 38: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	16,7 (19,92)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,12
[95%-KI] ^c	[-14,54, -5,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,03
[95%-KI] ^c	[-14,83, -5,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,03
[95%-KI] ^c	[-14,83, -5,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,70
[95%-KI] ^c	[-11,50, -1,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,12
[95%-KI] ^c	[-15,51, -4,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,70
[95%-KI] ^c	[-11,50, -1,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-10,01
[95%-KI] ^c	[-15,37, -4,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-4,10
[95%-KI] ^c	[-10,35, 2,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-4,10
[95%-KI] ^c	[-10,35, 2,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-9,66
[95%-KI] ^c	[-15,90, -3,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-4,10
[95%-KI] ^c	[-10,35, 2,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-9,66
[95%-KI] ^c	[-17,28, -2,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-9,66
[95%-KI] ^c	[-20,40, 1,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-9,66
[95%-KI] ^c	[-20,40, 1,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-10,12
[95%-KI] ^c	[-17,72, -2,53]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

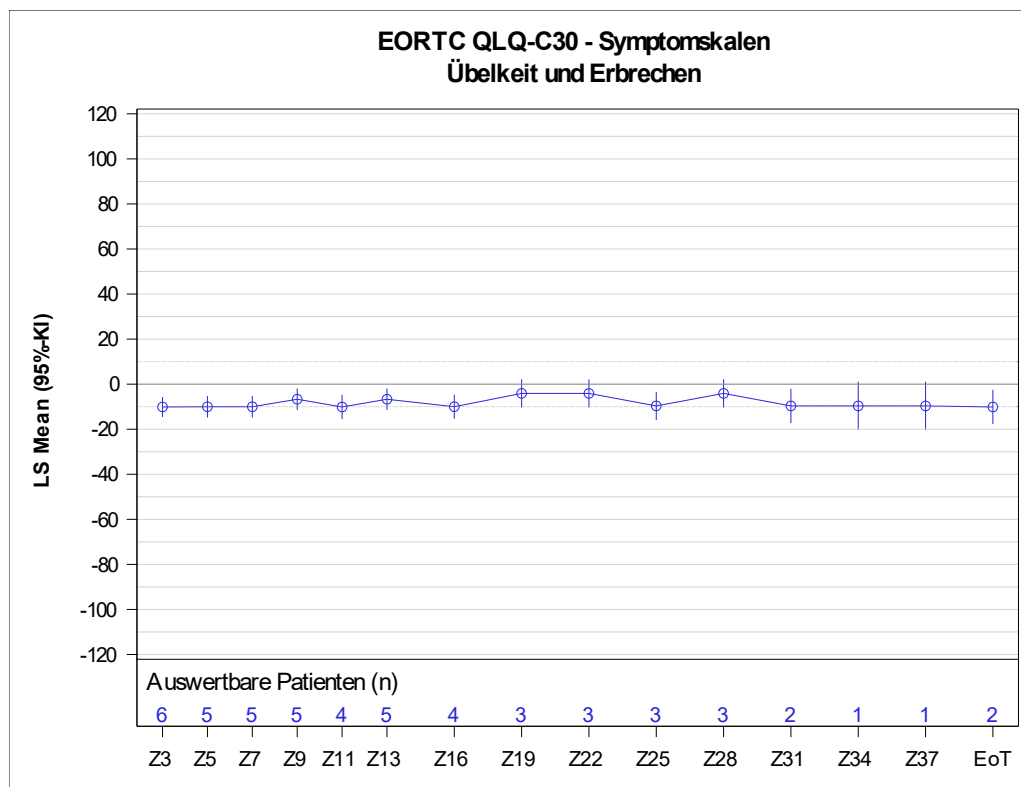
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvrm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 39: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 40: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

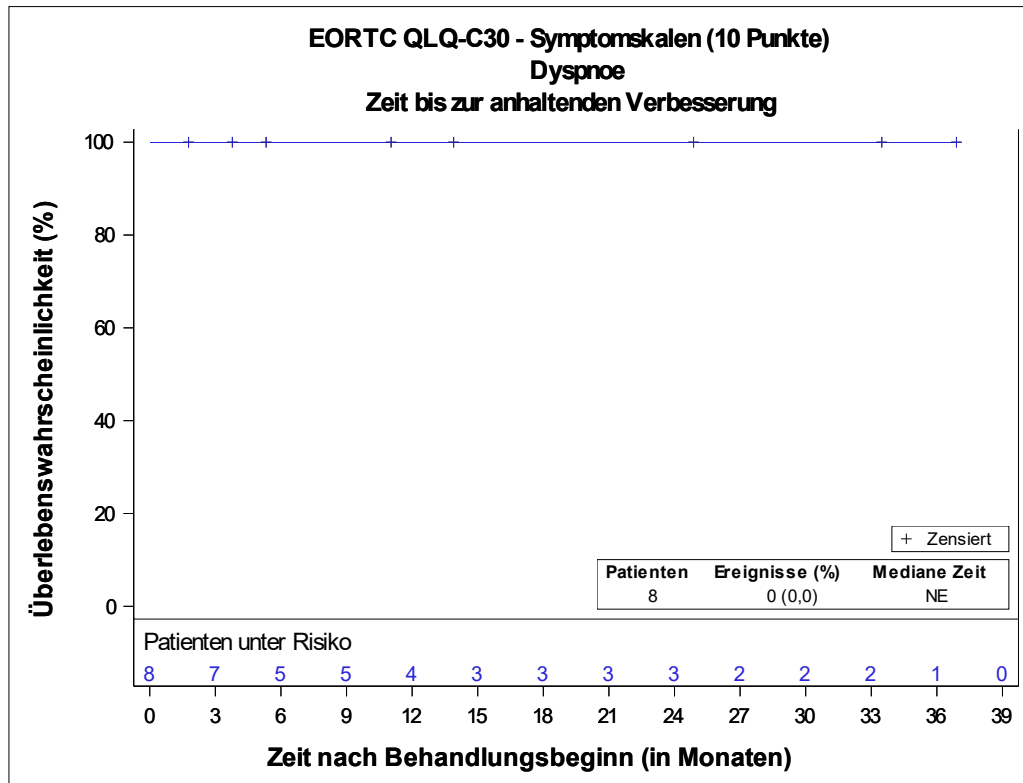
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 41: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

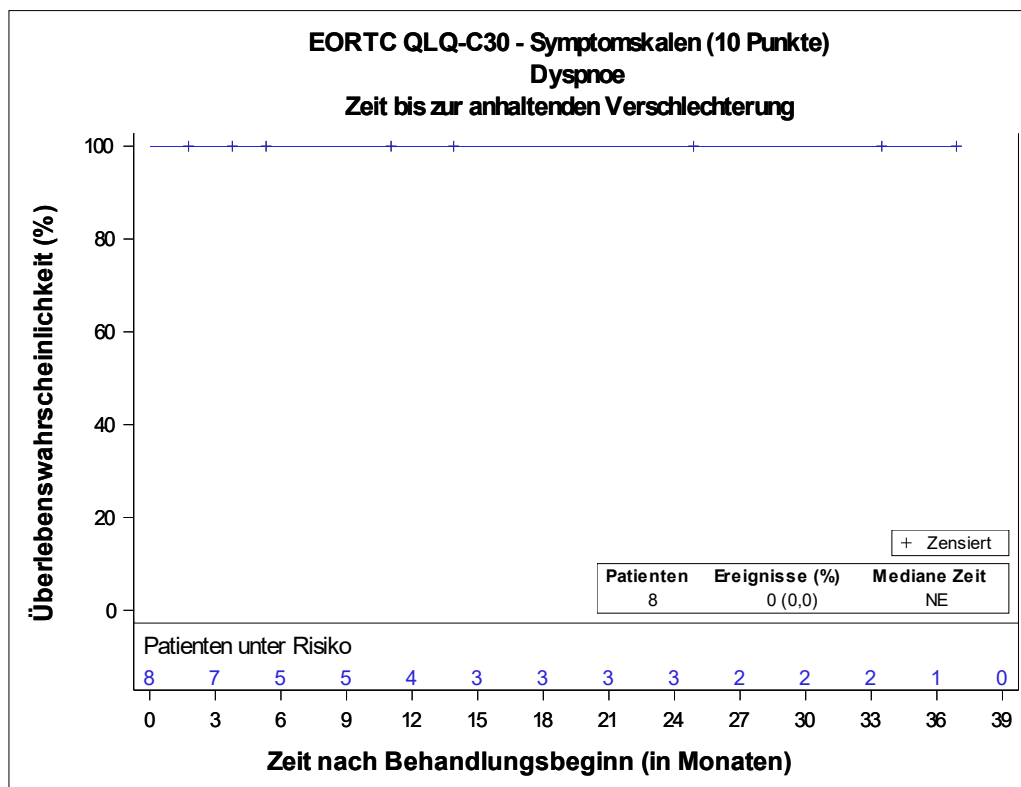
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 42: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 43: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,81; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

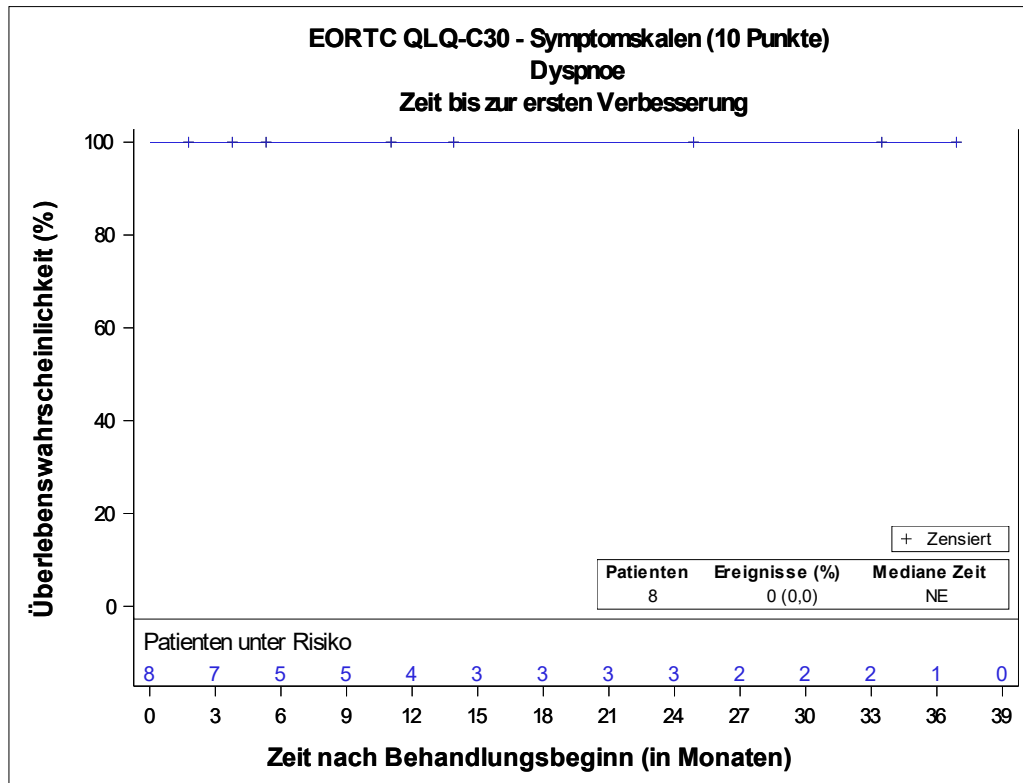
Program Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 44: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

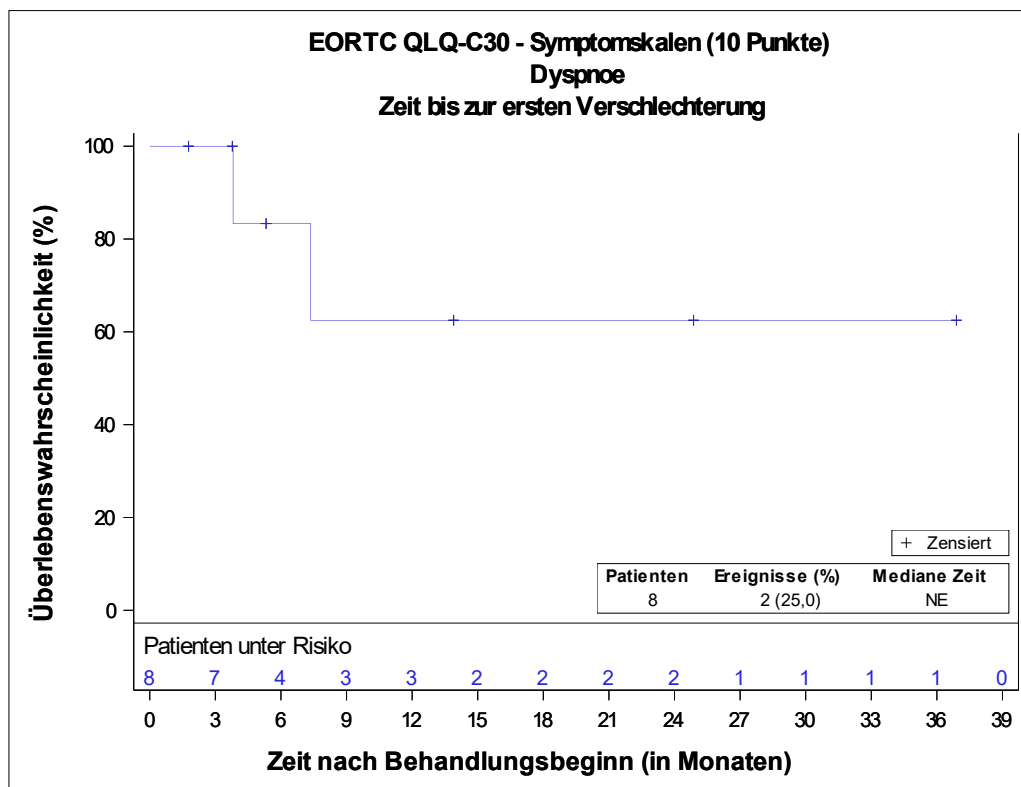
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 45: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 46: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	2 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

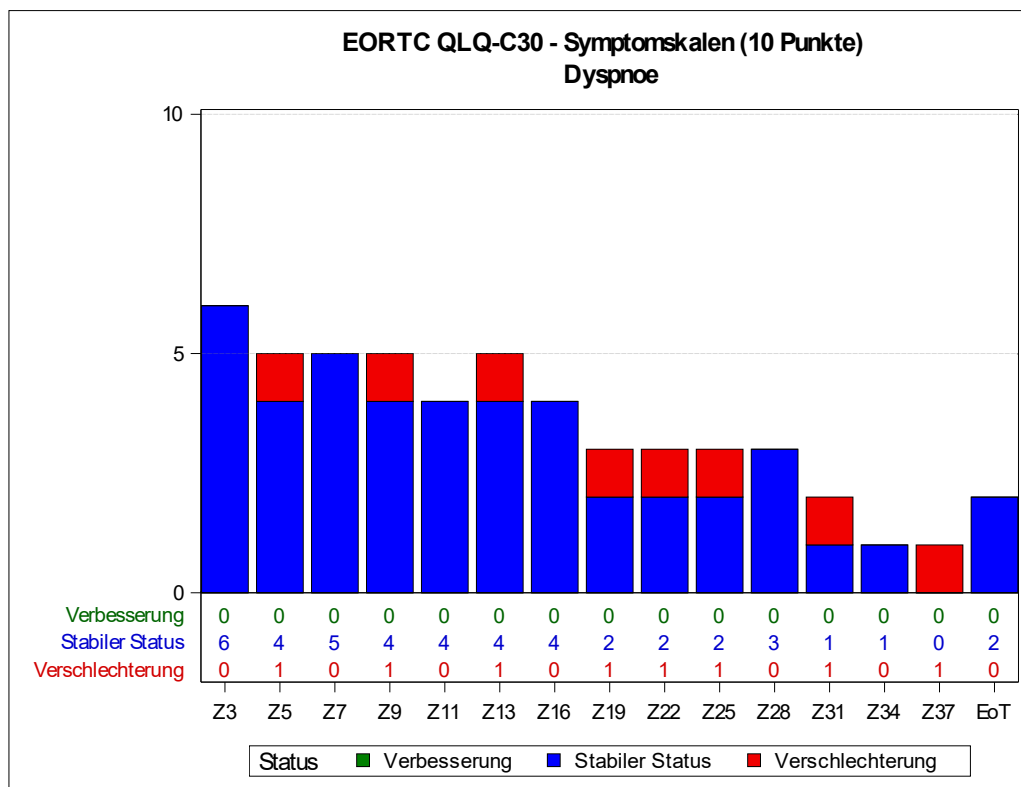
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_y_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 47: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdyc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 48: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	8,3 (15,43)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	NE
[95%-KI] ^c	[NE, NE]
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdymr_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Tabelle 50: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,30; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [31,31; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

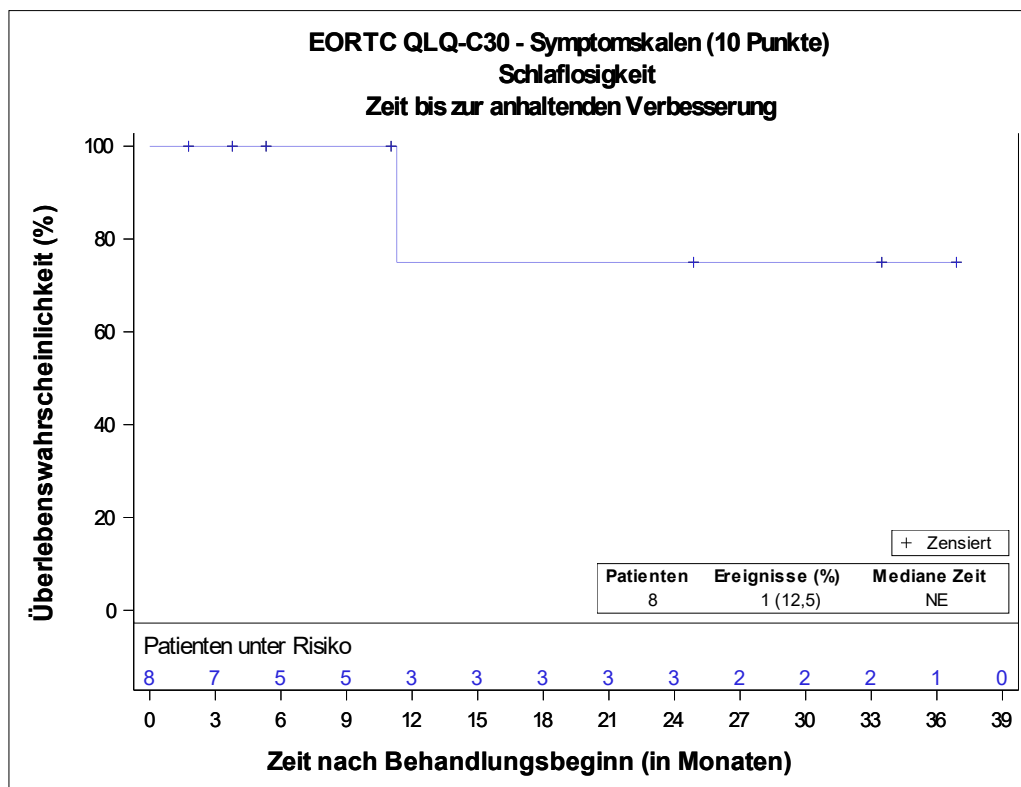
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 51: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

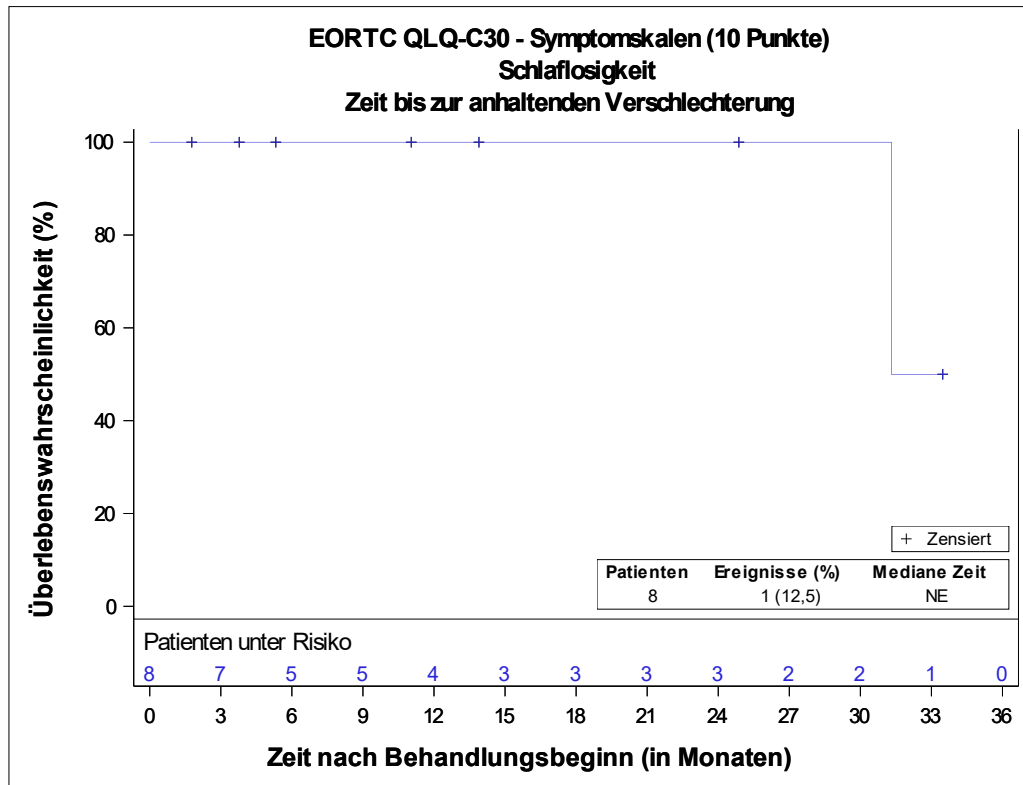
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdasl_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 52: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbsl_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 53: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,45 [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

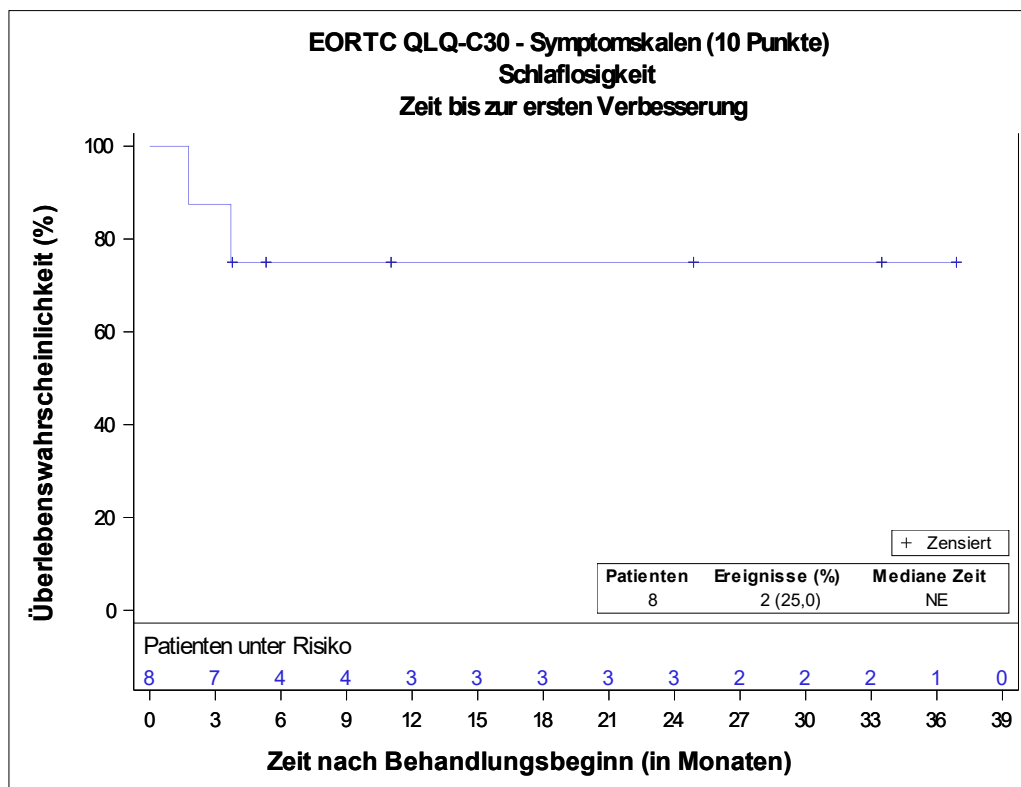
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfsl_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 54: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

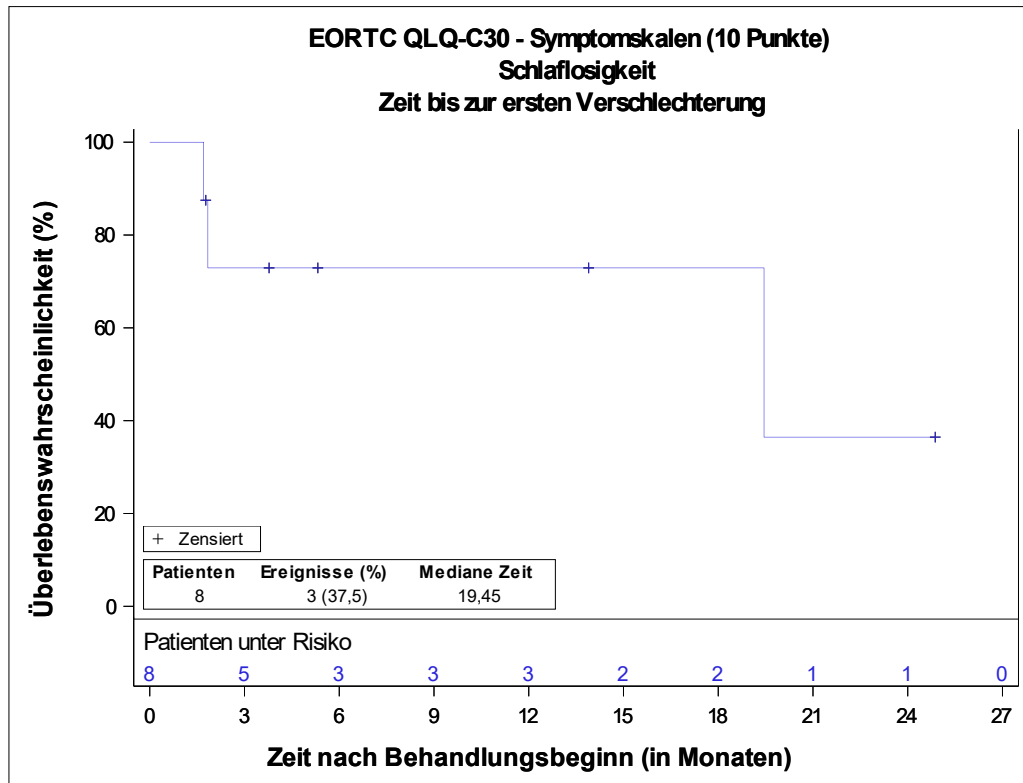
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 55: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 56: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 7 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	2 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

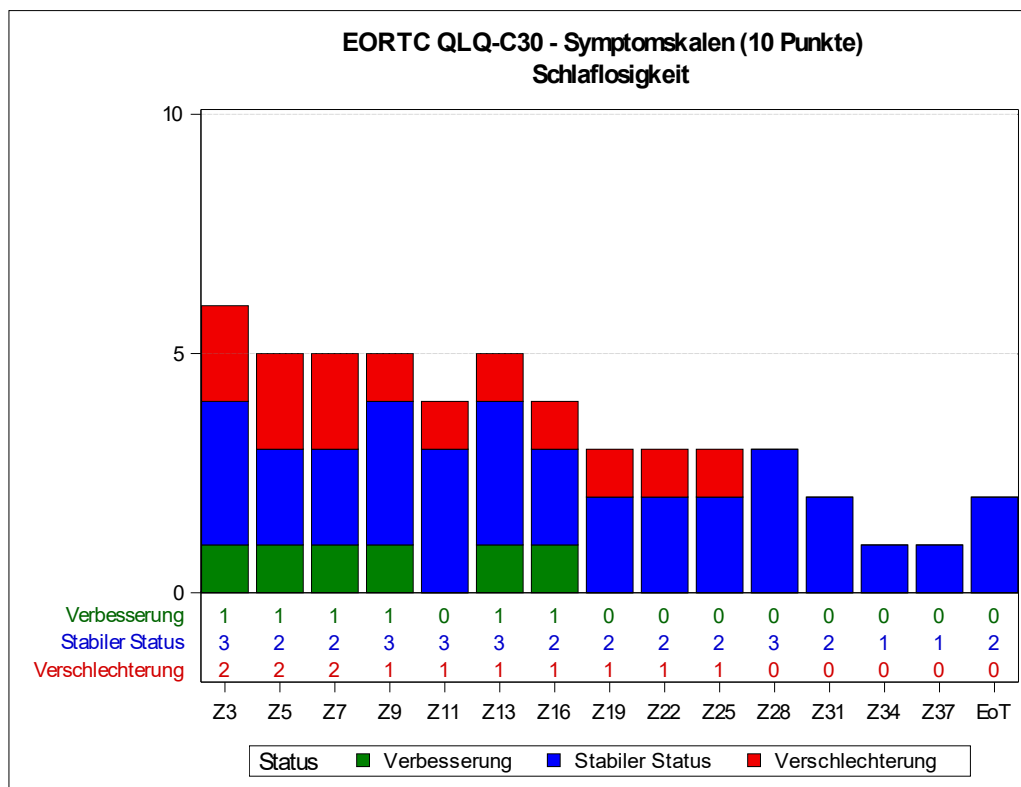
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 57: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslbc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 58: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	29,2 (27,82)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	9,91
[95%-KI] ^c	[-8,59, 28,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,78
[95%-KI] ^c	[-15,35, 24,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	11,44
[95%-KI] ^c	[-8,69, 31,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,78
[95%-KI] ^c	[-15,35, 24,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	2,93
[95%-KI] ^c	[-19,72, 25,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,89
[95%-KI] ^c	[-22,02, 18,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,45
[95%-KI] ^c	[-22,03, 22,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	7,66
[95%-KI] ^c	[-18,36, 33,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	7,66
[95%-KI] ^c	[-18,36, 33,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	7,66
[95%-KI] ^c	[-18,36, 33,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,45
[95%-KI] ^c	[-29,47, 22,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	0,45
[95%-KI] ^c	[-31,34, 32,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	12,16
[95%-KI] ^c	[-33,24, 57,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	12,16
[95%-KI] ^c	[-33,24, 57,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	23,86
[95%-KI] ^c	[-10,28, 58,00]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

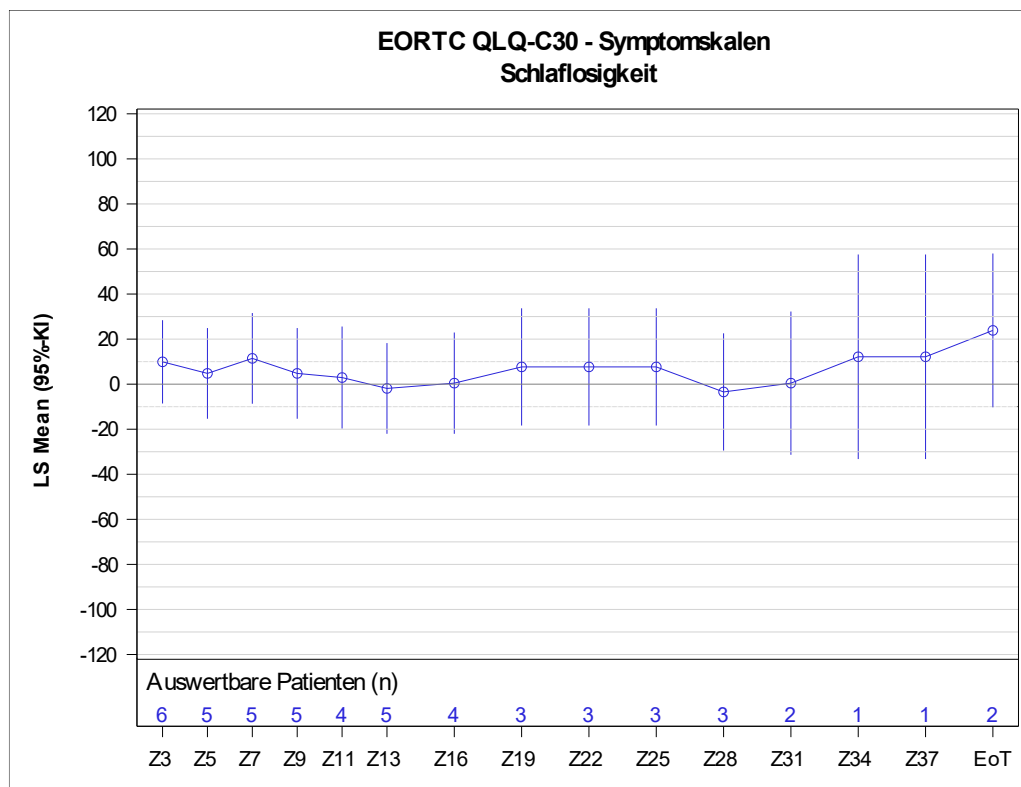
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsslrn_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 59: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqssllp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 60: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

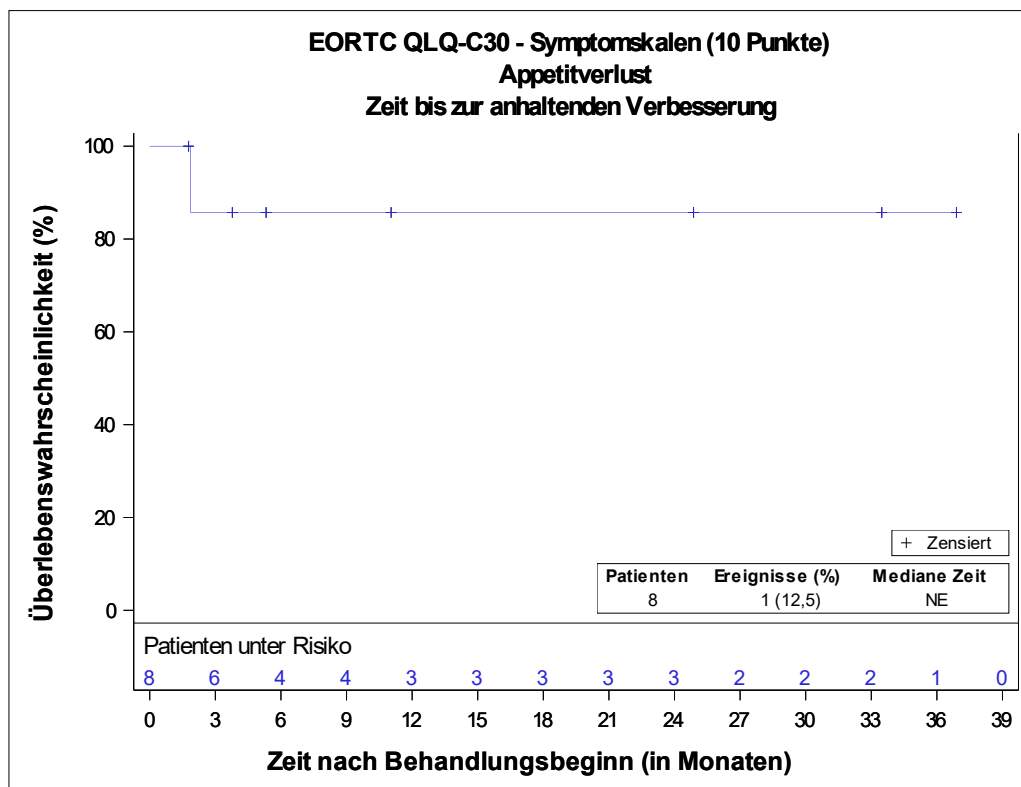
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 61: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

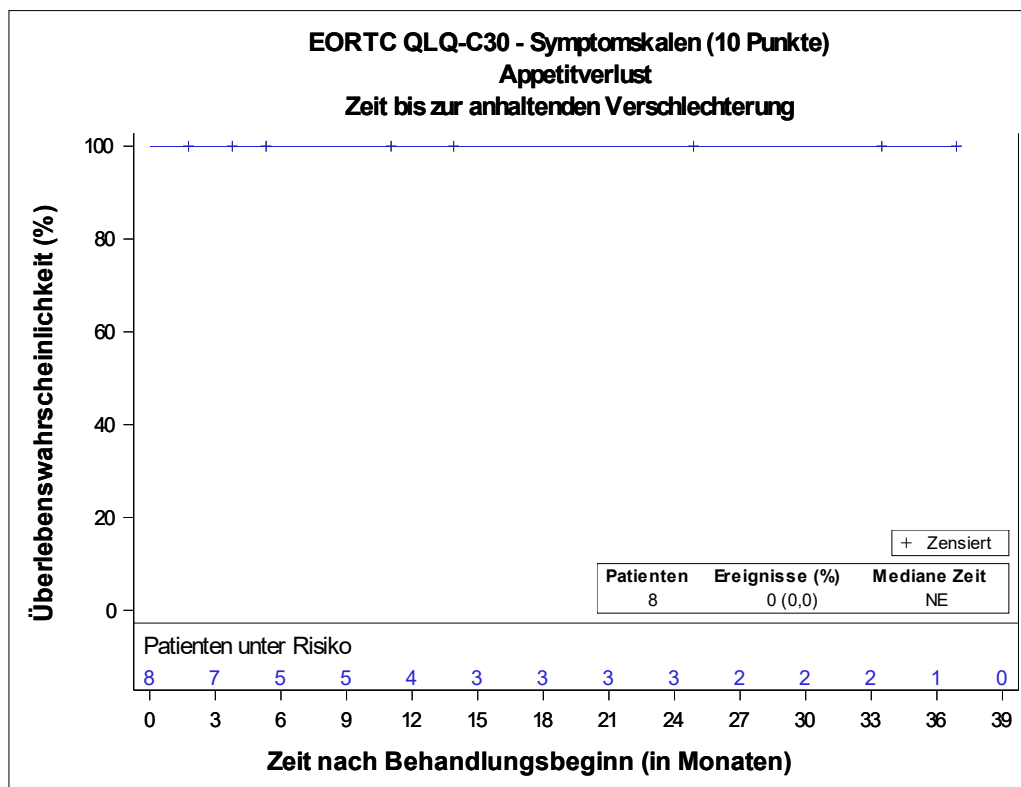
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 62: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbap_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 63: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,78; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

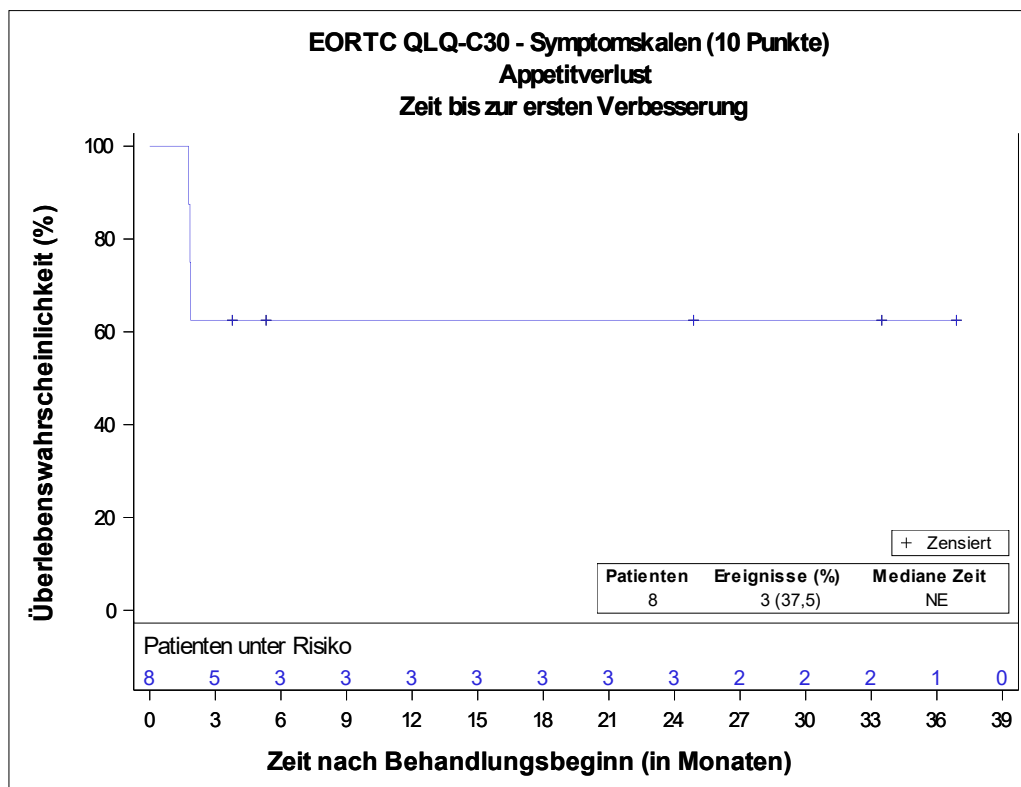
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 64: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

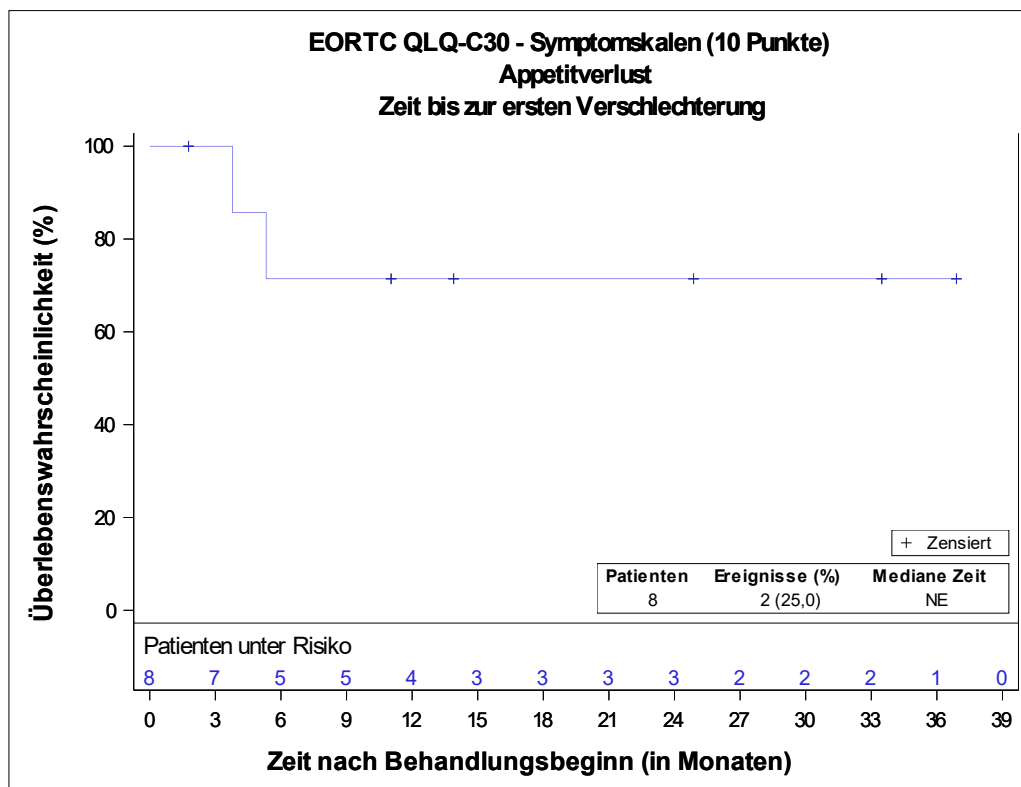
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttfaap_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 65: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 66: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

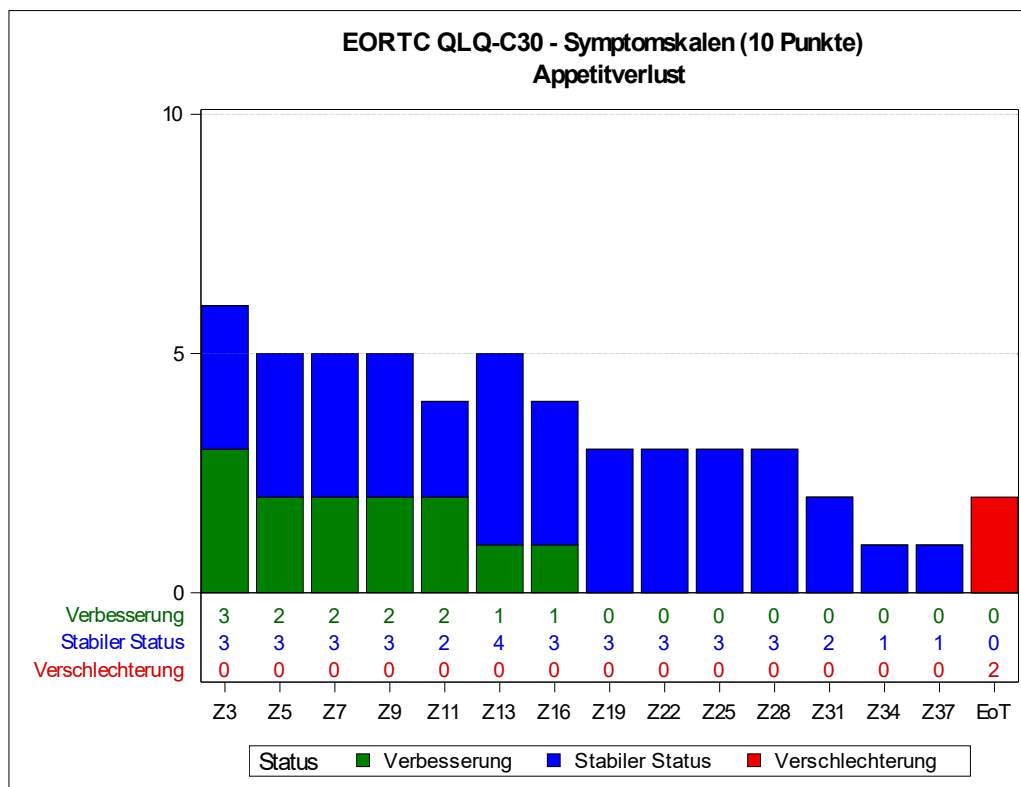
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 67: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 68: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	29,2 (27,82)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-15,60
[95%-KI] ^c	[-19,79, -11,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,46
[95%-KI] ^c	[-19,99, -10,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,46
[95%-KI] ^c	[-19,99, -10,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,46
[95%-KI] ^c	[-19,99, -10,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-15,55
[95%-KI] ^c	[-20,64, -10,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,80
[95%-KI] ^c	[-13,33, -4,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-15,41
[95%-KI] ^c	[-20,46, -10,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-21,03, -9,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-21,03, -9,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-21,03, -9,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-21,03, -9,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-22,33, -7,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-25,27, -4,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-15,12
[95%-KI] ^c	[-25,27, -4,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	50,98
[95%-KI] ^c	[43,74, 58,21]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

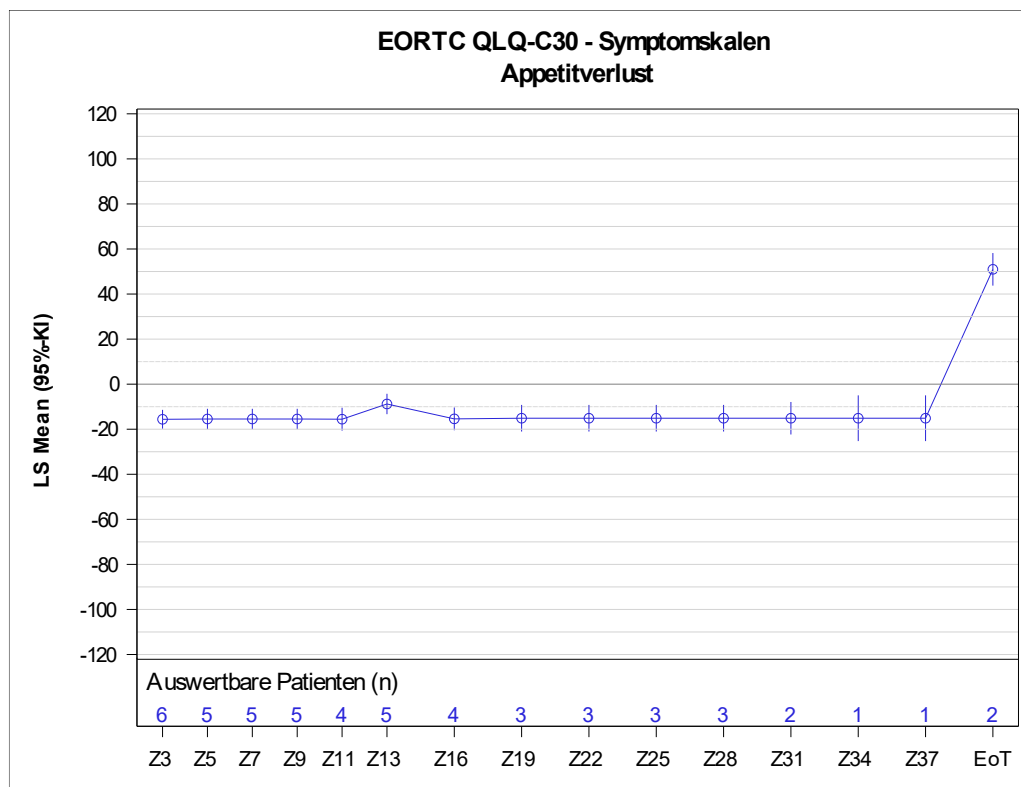
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprmm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 69: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsaplp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 70: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,94 [1,84; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

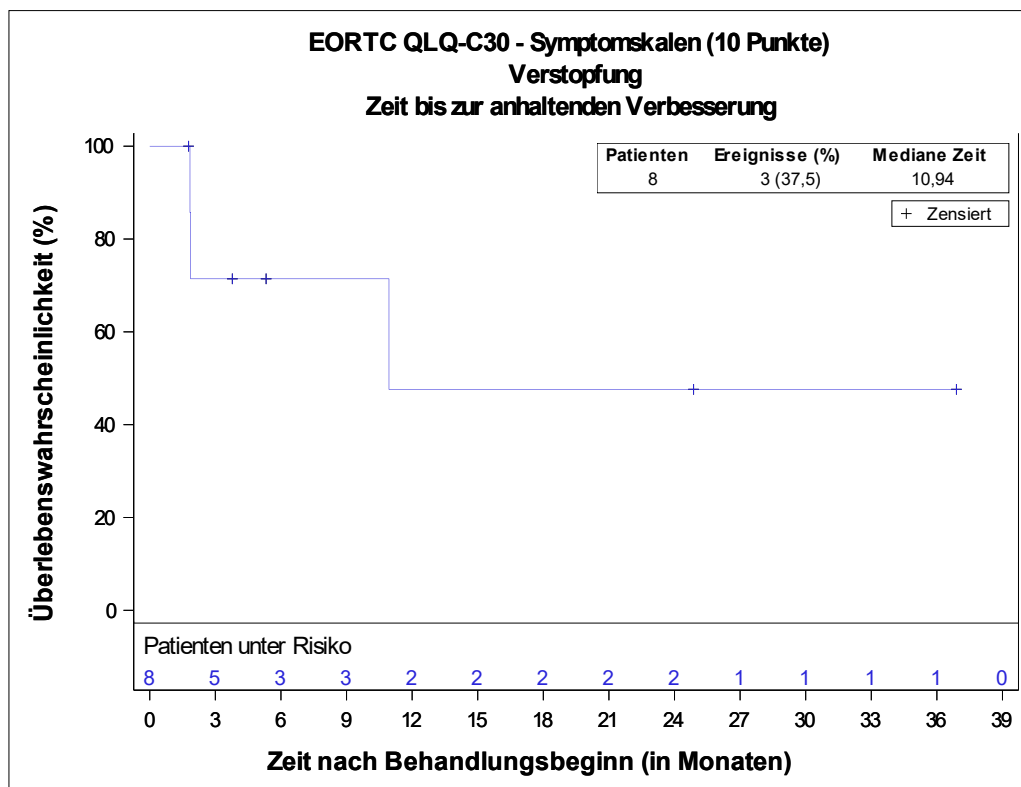
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 71: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

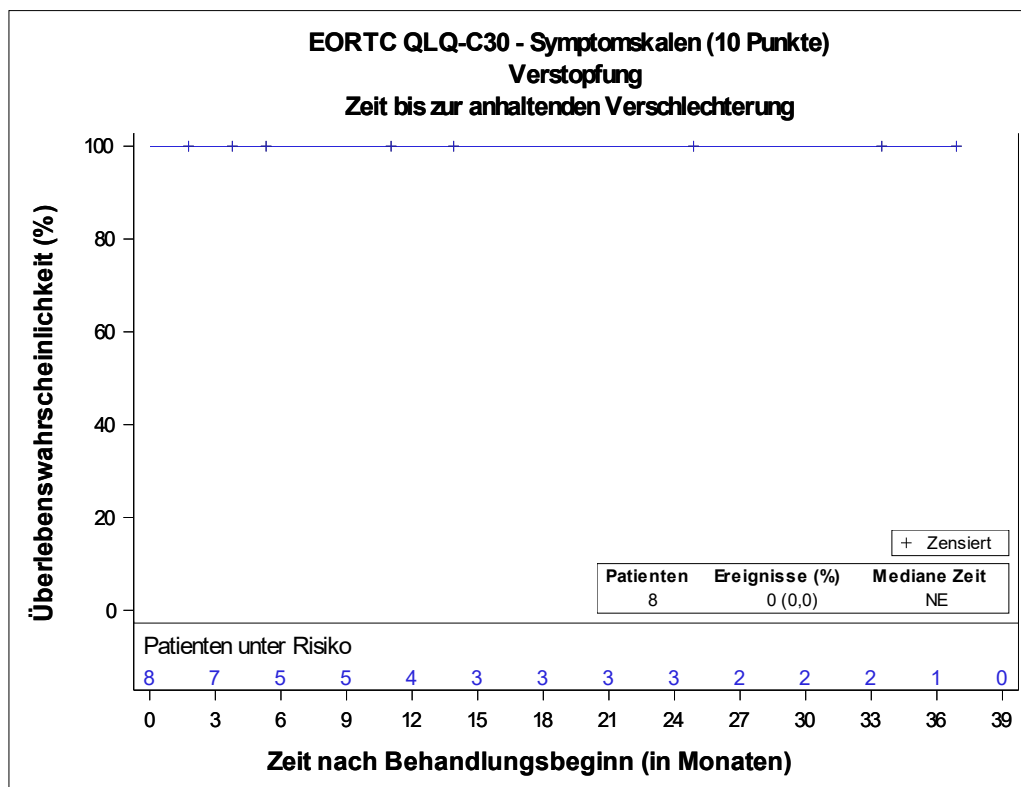
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbco_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

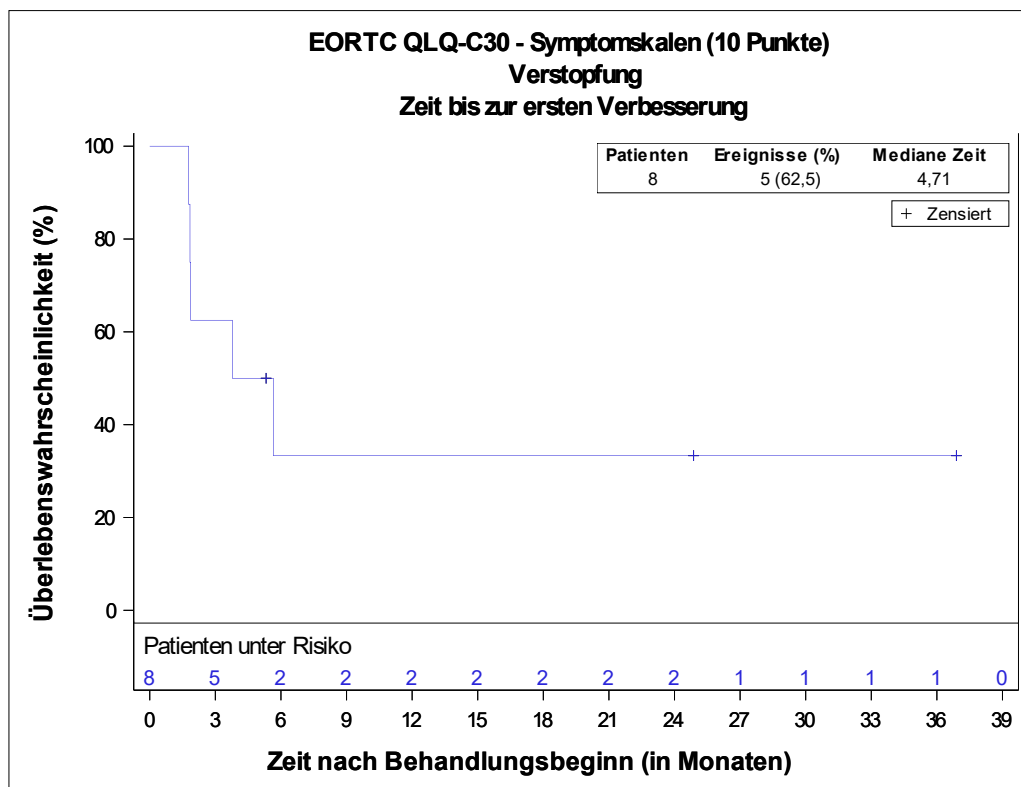
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 73: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (62,5)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (37,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,71 [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_tasgpa_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

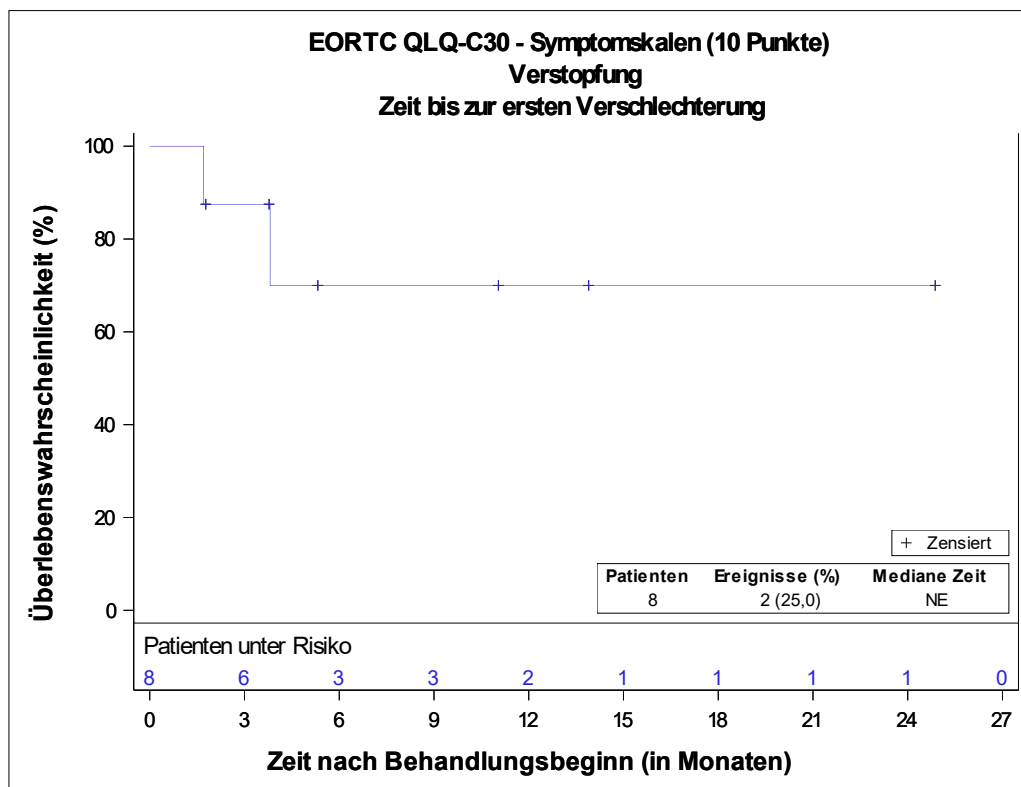
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptomscores Verstopfung (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.
 Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbc0_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 76: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 5 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 7 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (50,0)	1 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

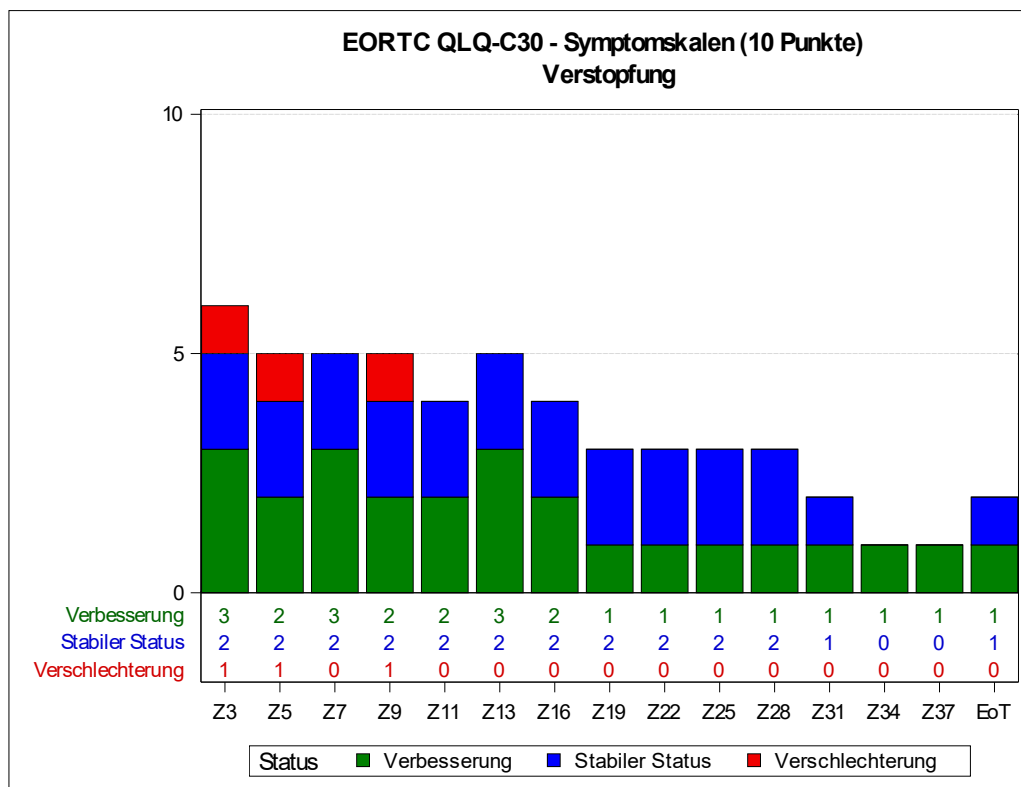
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsc0_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 77: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscobc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 78: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	33,3 (30,86)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,00
[95%-KI] ^c	[-27,91, 7,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-12,23
[95%-KI] ^c	[-31,84, 7,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-18,89
[95%-KI] ^c	[-38,51, 0,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-5,56
[95%-KI] ^c	[-25,17, 14,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-20,36
[95%-KI] ^c	[-42,32, 1,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-18,89
[95%-KI] ^c	[-38,51, 0,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-23,89
[95%-KI] ^c	[-45,82, -1,97]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,40
[95%-KI] ^c	[-41,78, 8,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,40
[95%-KI] ^c	[-41,78, 8,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,40
[95%-KI] ^c	[-41,78, 8,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,40
[95%-KI] ^c	[-41,78, 8,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-15,56
[95%-KI] ^c	[-46,57, 15,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-13,04
[95%-KI] ^c	[-57,48, 31,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-13,04
[95%-KI] ^c	[-57,48, 31,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-32,23
[95%-KI] ^c	[-63,23, -1,22]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

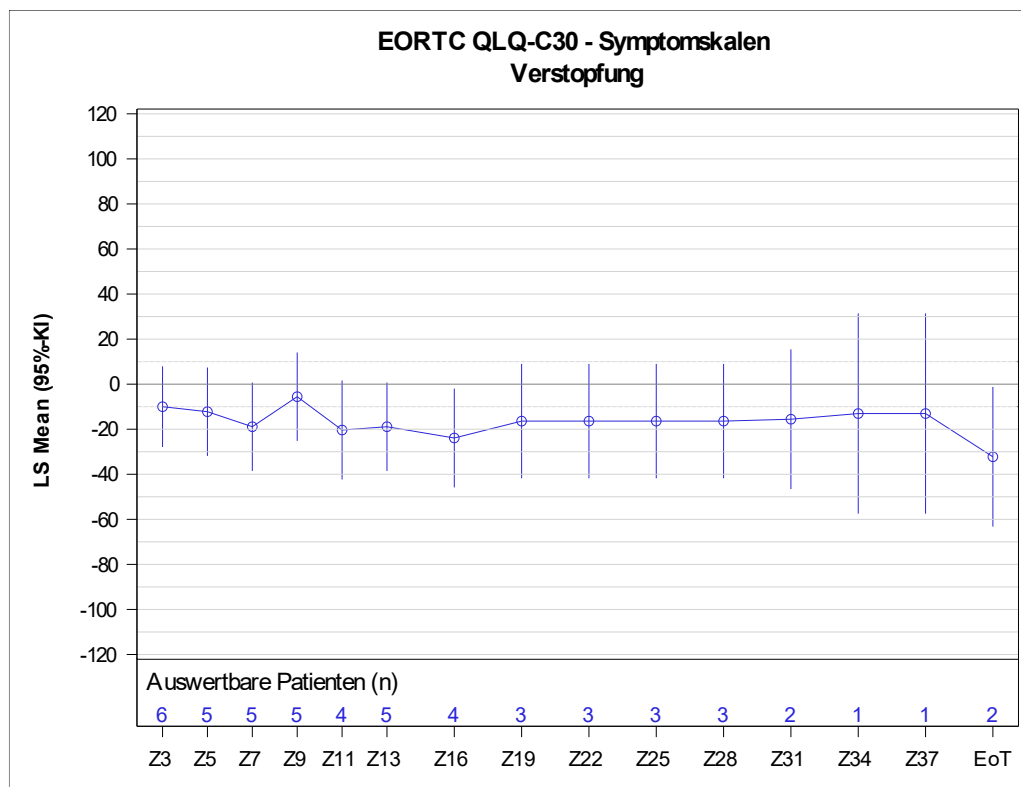
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 79: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 80: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,20; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

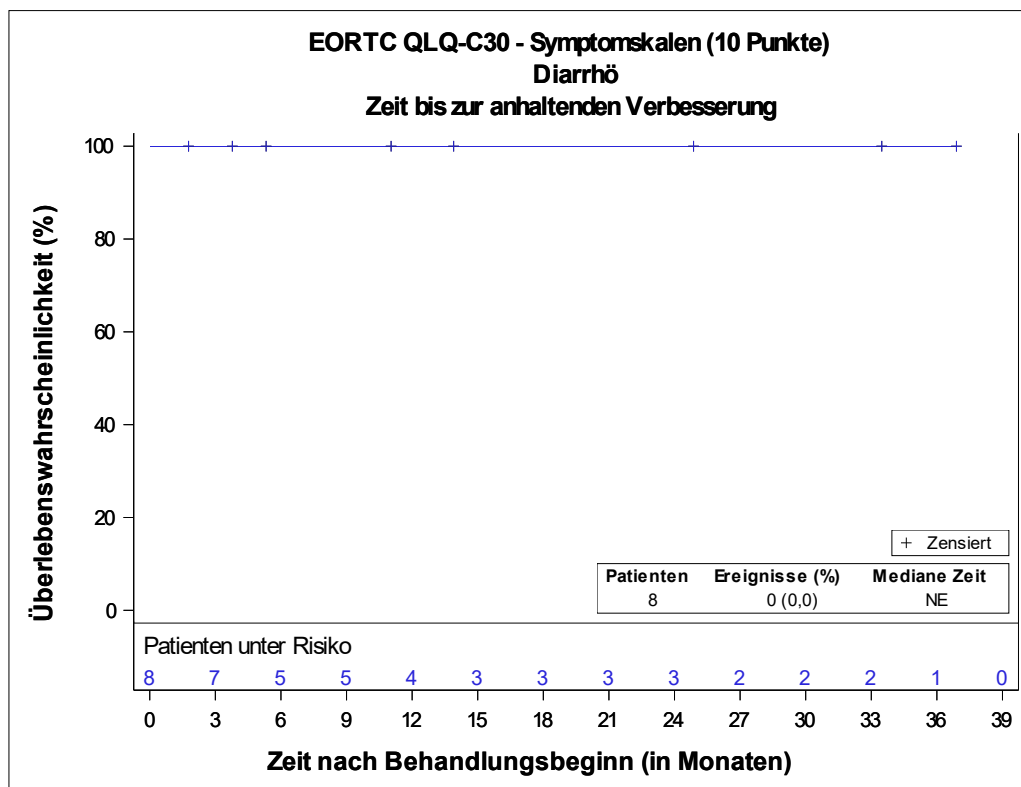
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 81: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

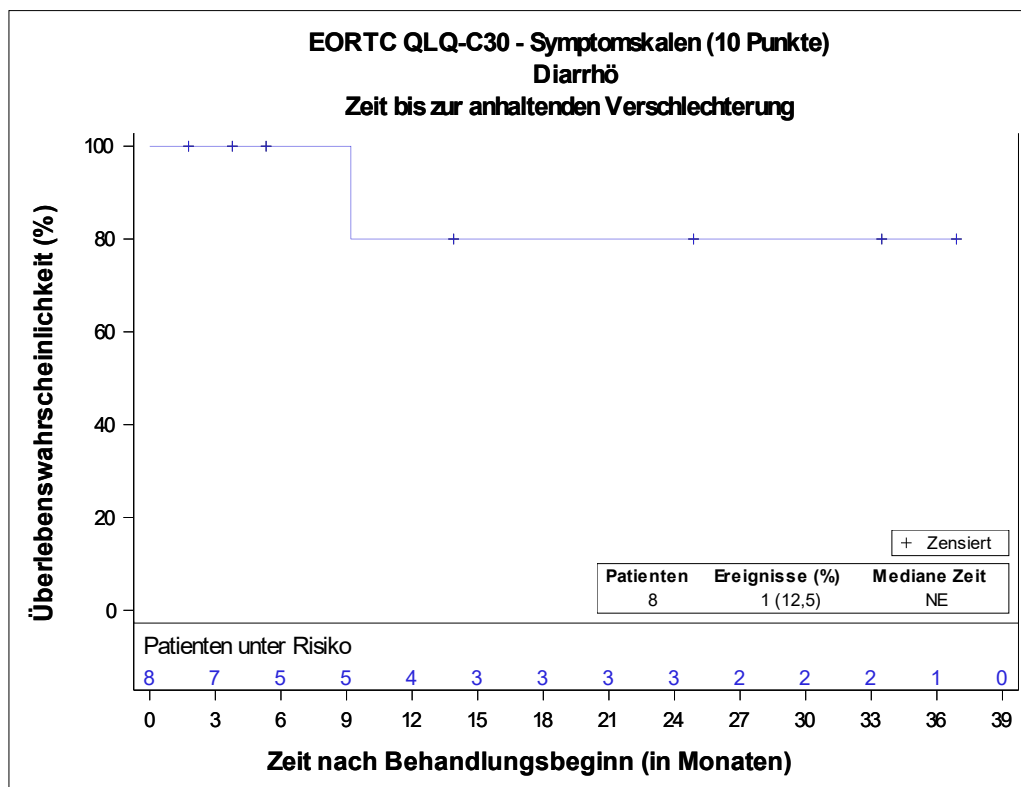
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdadi_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 82: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdi_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 83: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (62,5)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (37,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,83 [3,78; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

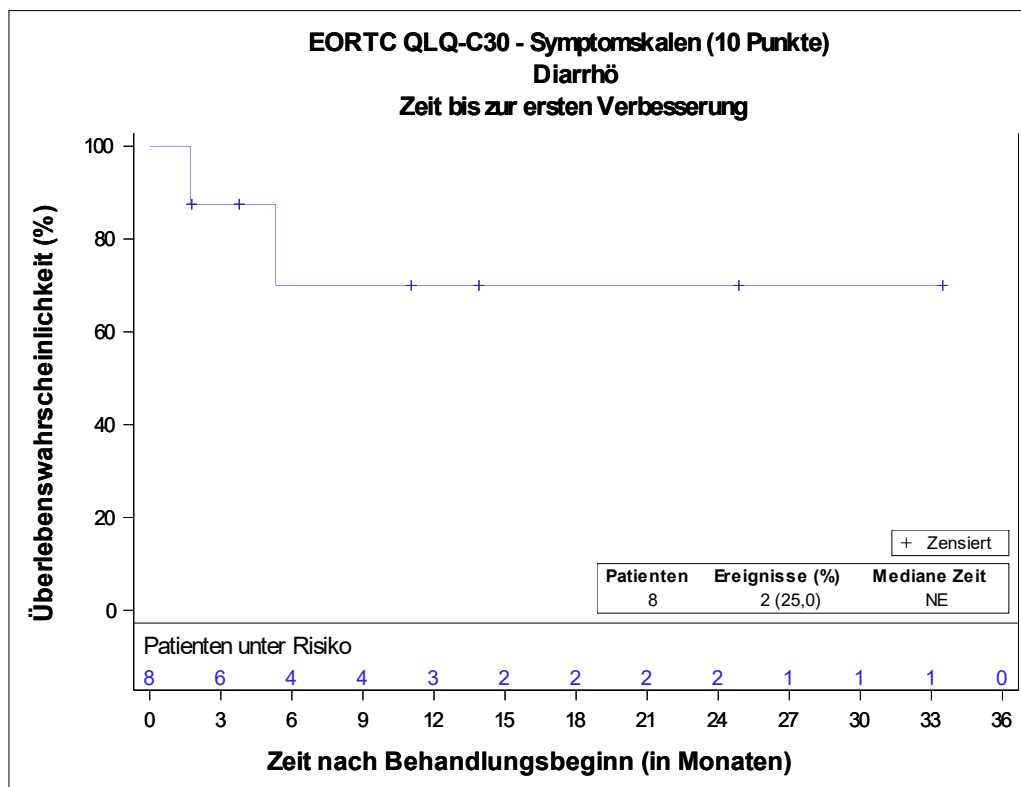
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 84: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

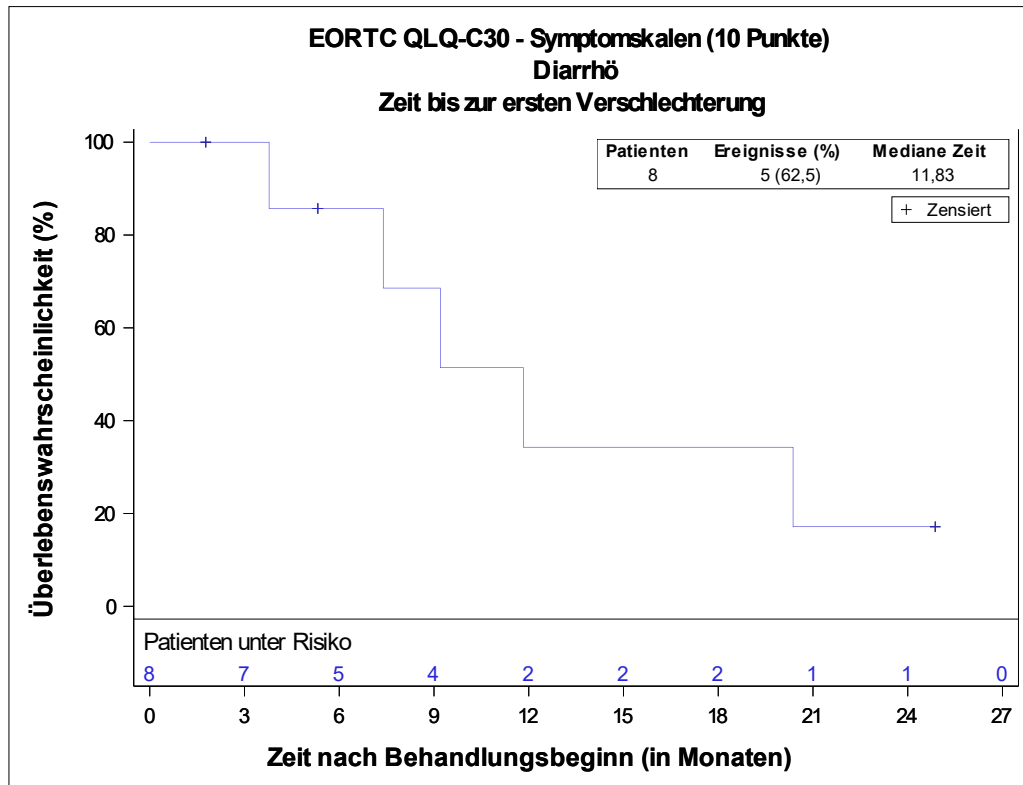
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 85: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbd_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 86: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

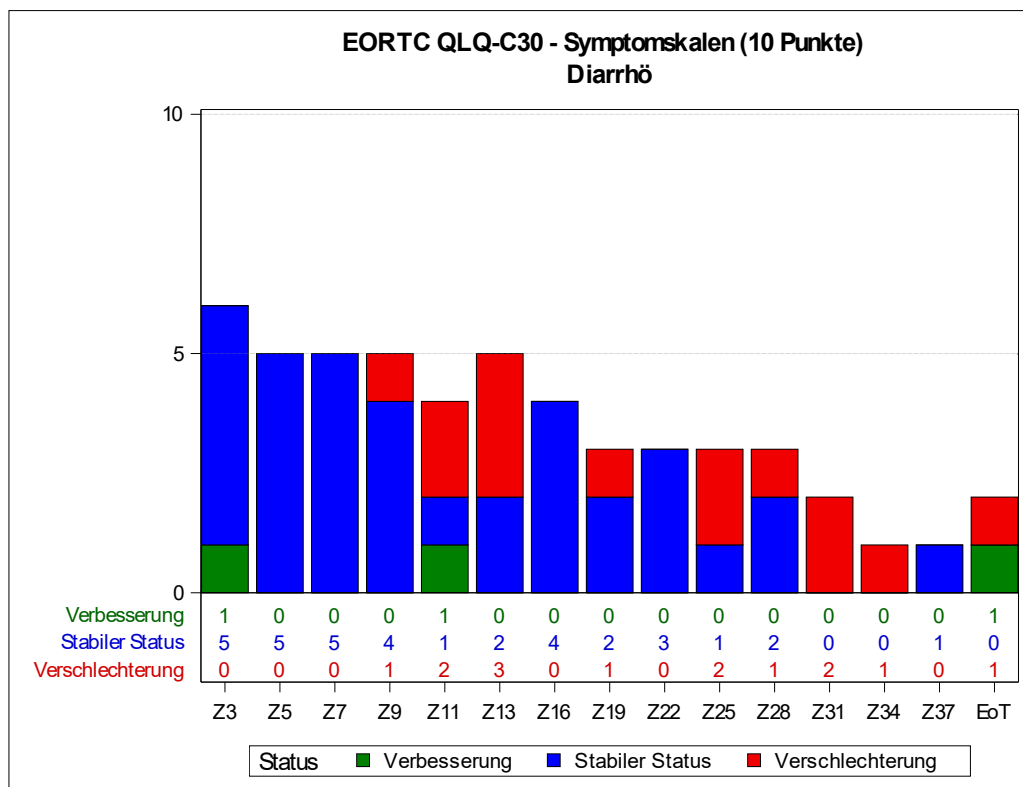
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_i_ch10p2_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 87: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 88: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	12,5 (24,80)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-6,26
[95%-KI] ^c	[-20,30, 7,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,48
[95%-KI] ^c	[-15,82, 14,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,48
[95%-KI] ^c	[-15,82, 14,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,19
[95%-KI] ^c	[-9,16, 21,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,20
[95%-KI] ^c	[-8,94, 25,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	19,52
[95%-KI] ^c	[4,18, 34,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-0,13
[95%-KI] ^c	[-17,27, 17,00]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	11,55
[95%-KI] ^c	[-8,24, 31,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	0,44
[95%-KI] ^c	[-19,36, 20,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	22,66
[95%-KI] ^c	[2,87, 42,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	11,55
[95%-KI] ^c	[-8,24, 31,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	34,93
[95%-KI] ^c	[10,57, 59,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	31,47
[95%-KI] ^c	[-2,91, 65,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,86
[95%-KI] ^c	[-36,25, 32,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	5,05
[95%-KI] ^c	[-20,37, 30,46]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

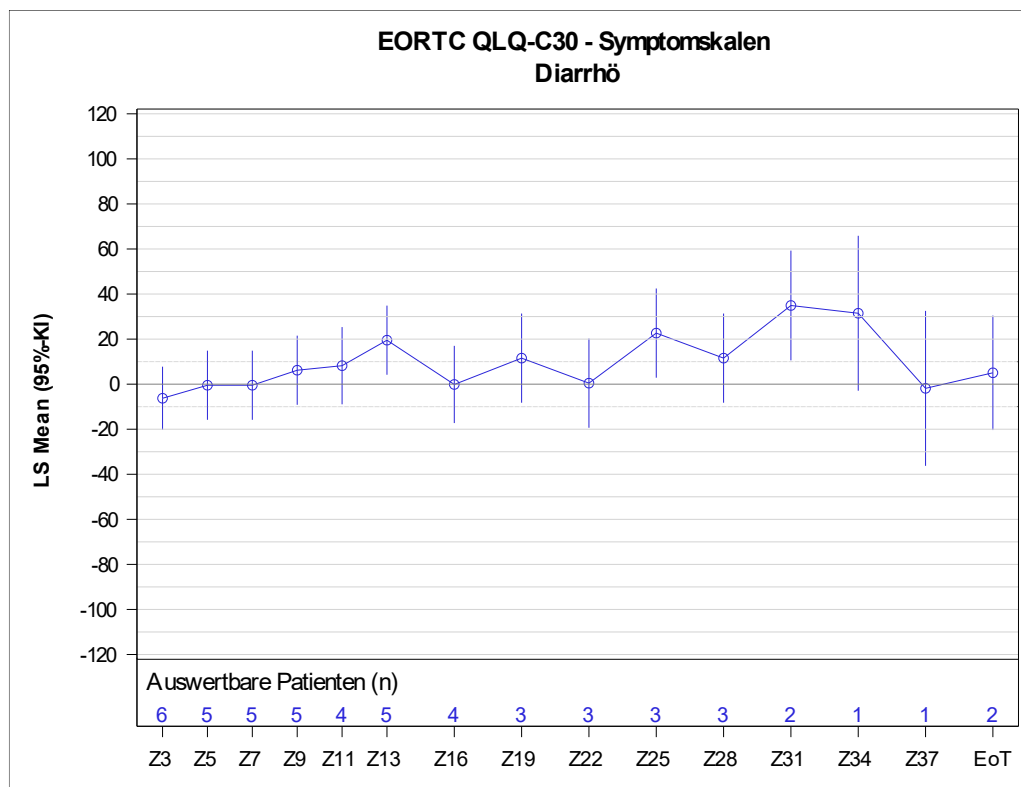
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 89: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M3.1.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 90: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

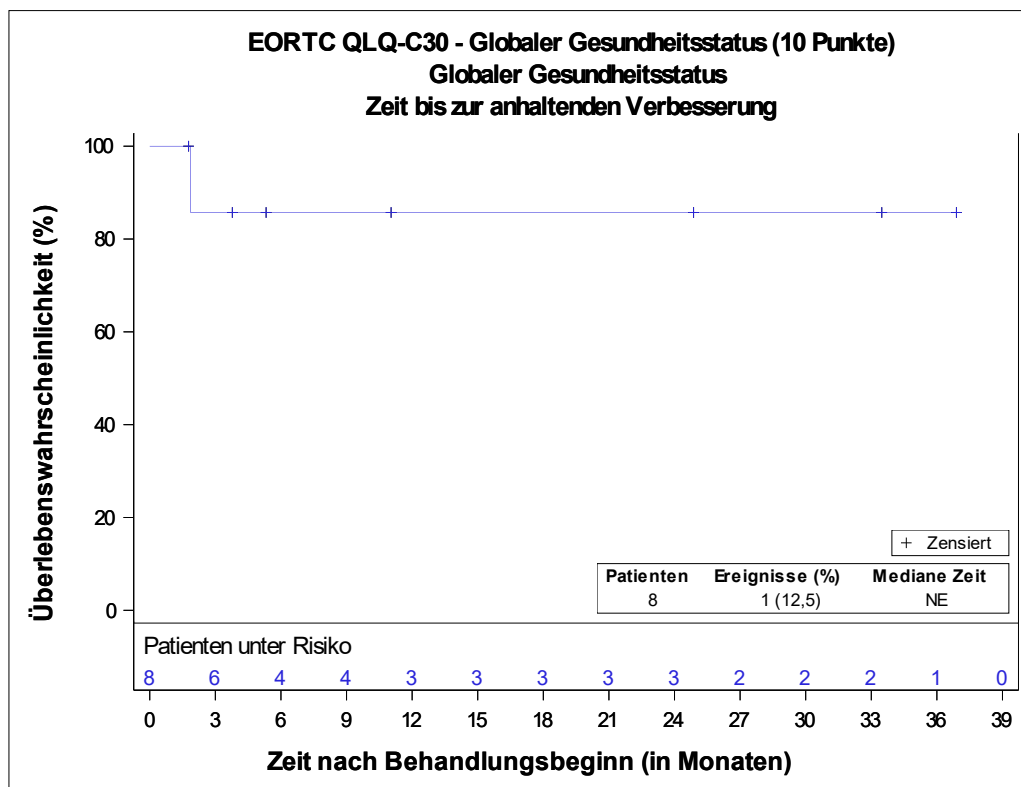
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdq12_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 91: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

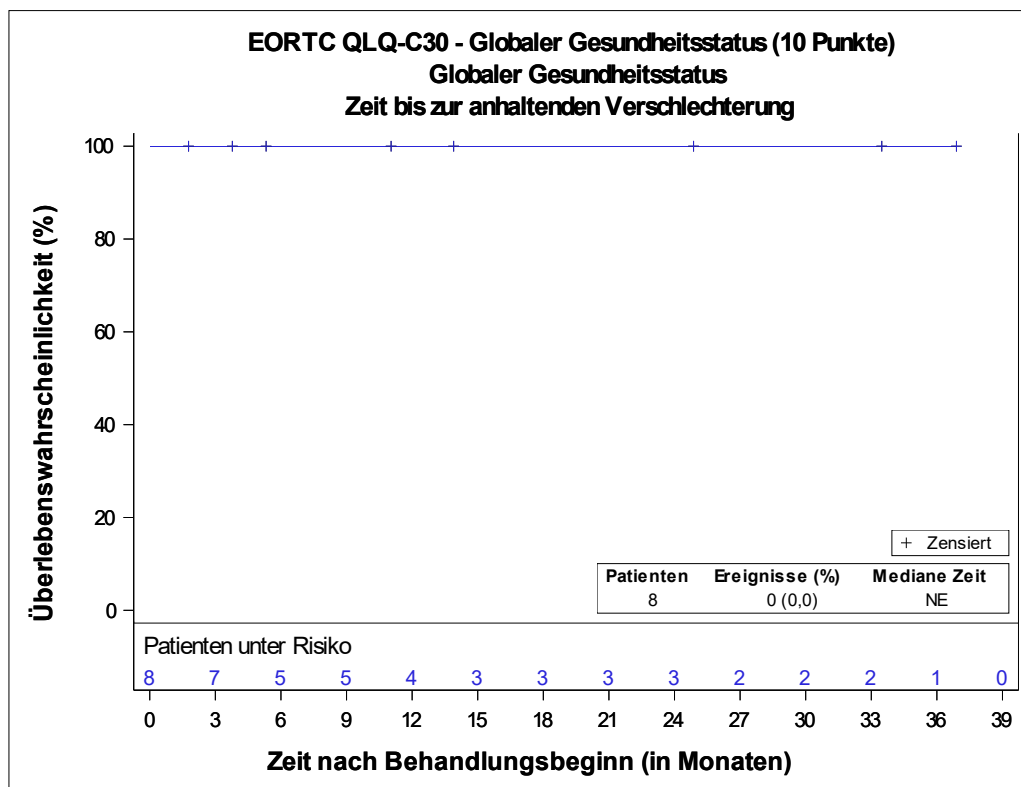
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaq12_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 92: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 93: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (62,5)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (37,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,65 [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,94 [1,71; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

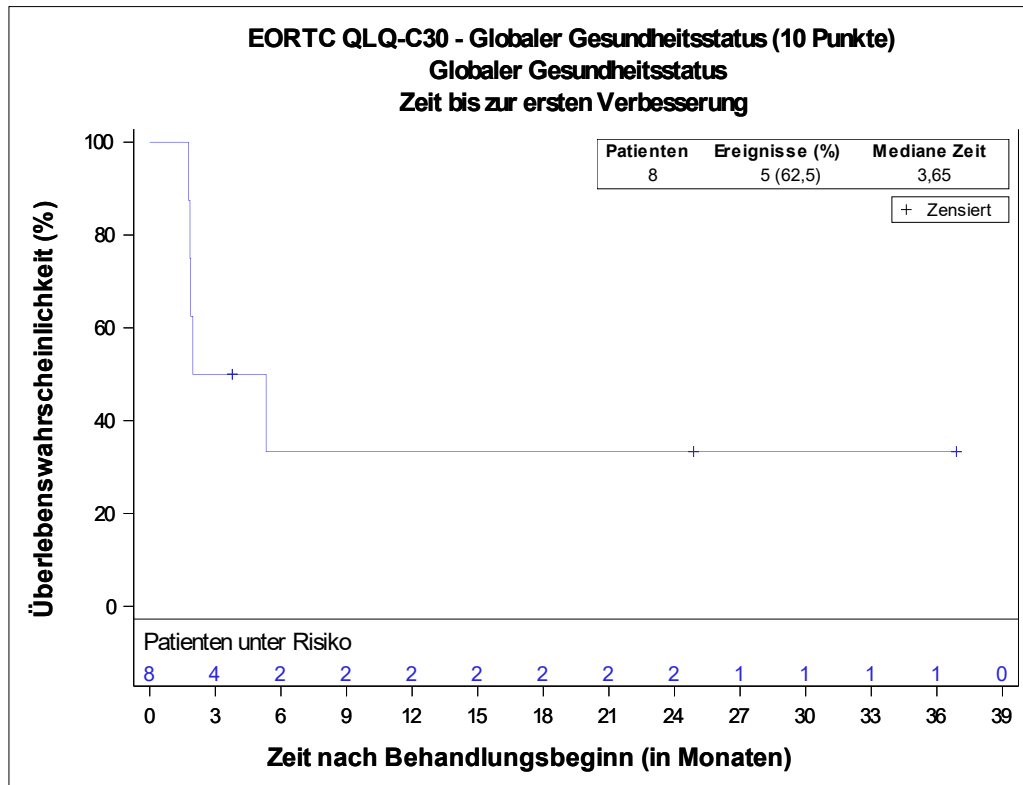
Program Location: /ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfql2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 94: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

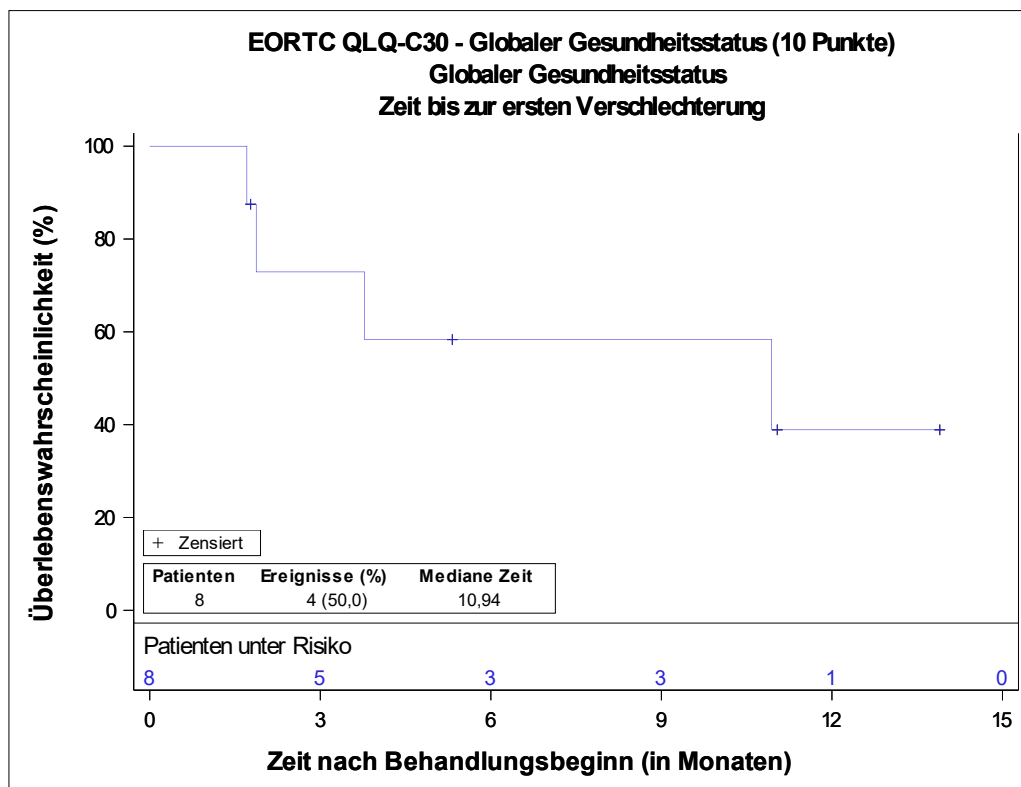
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjtjaql2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 95: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbq12_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 96: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	4 (66,7)	0 (0,0)	2 (33,3)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 7 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Visite zum Ende der Behandlung	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

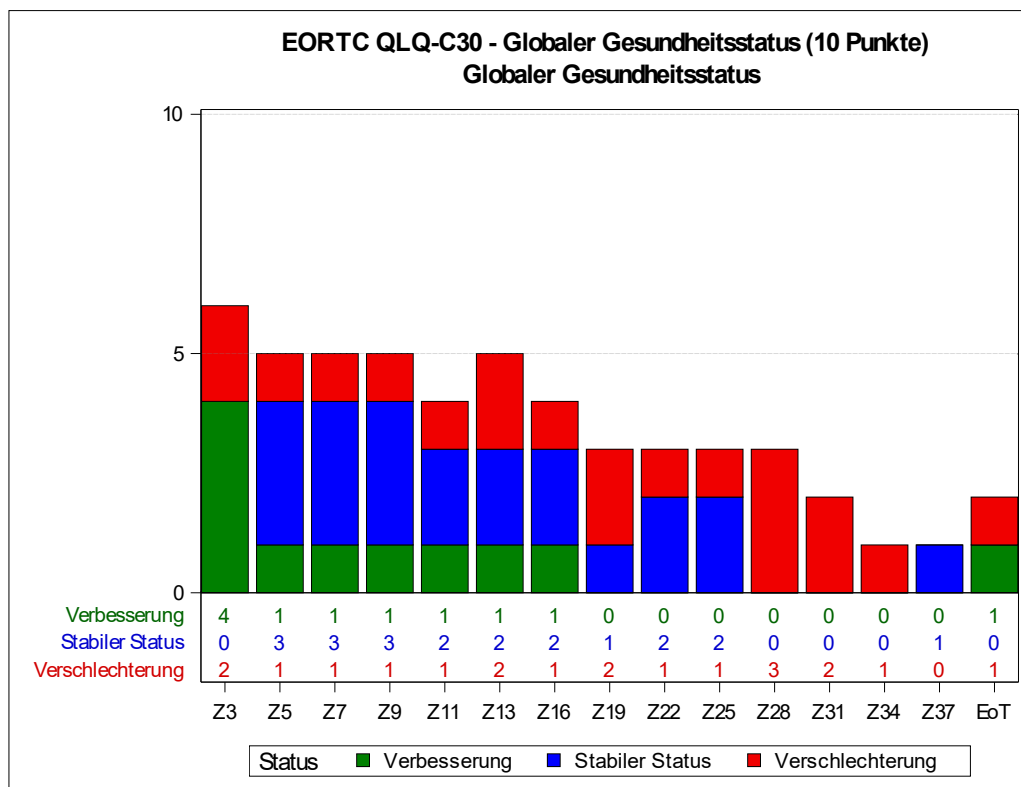
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2_ch10p2_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 97: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqql2bc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 98: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	58,3 (19,92)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	8,36
[95%-KI] ^c	[-8,04, 24,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	3,46
[95%-KI] ^c	[-14,33, 21,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	3,46
[95%-KI] ^c	[-14,33, 21,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,54
[95%-KI] ^c	[-19,33, 16,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,69
[95%-KI] ^c	[-12,25, 27,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,20
[95%-KI] ^c	[-20,99, 14,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,13
[95%-KI] ^c	[-19,76, 20,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-12,01
[95%-KI] ^c	[-35,05, 11,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-6,45
[95%-KI] ^c	[-29,50, 16,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-6,45
[95%-KI] ^c	[-29,50, 16,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-17,56
[95%-KI] ^c	[-40,61, 5,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-13,14
[95%-KI] ^c	[-41,31, 15,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-30,12
[95%-KI] ^c	[-70,28, 10,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-13,45
[95%-KI] ^c	[-53,61, 26,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-14,22
[95%-KI] ^c	[-42,65, 14,20]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

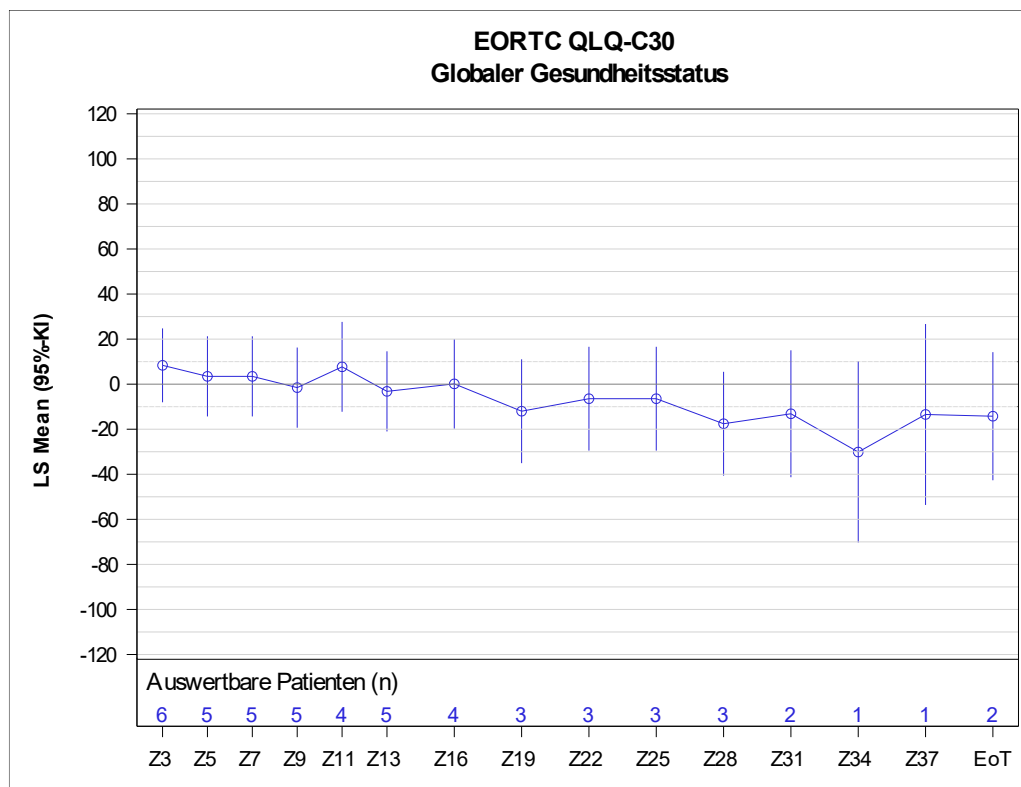
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfql2rm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 99: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfql2lp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 100: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

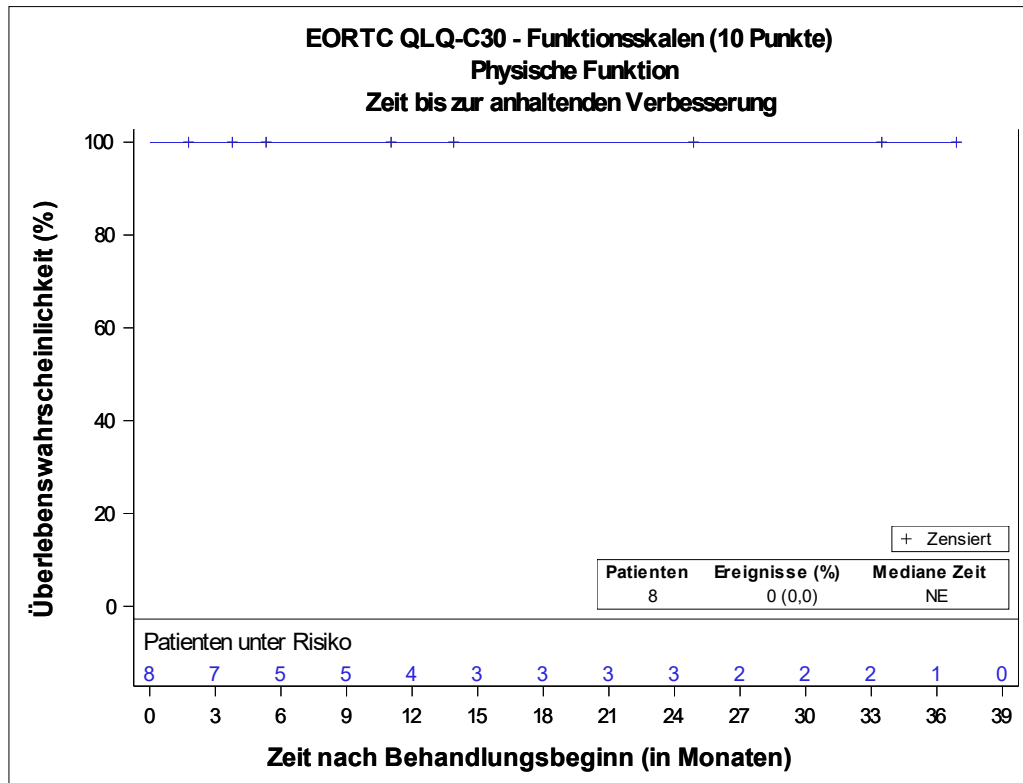
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdpf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 101: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

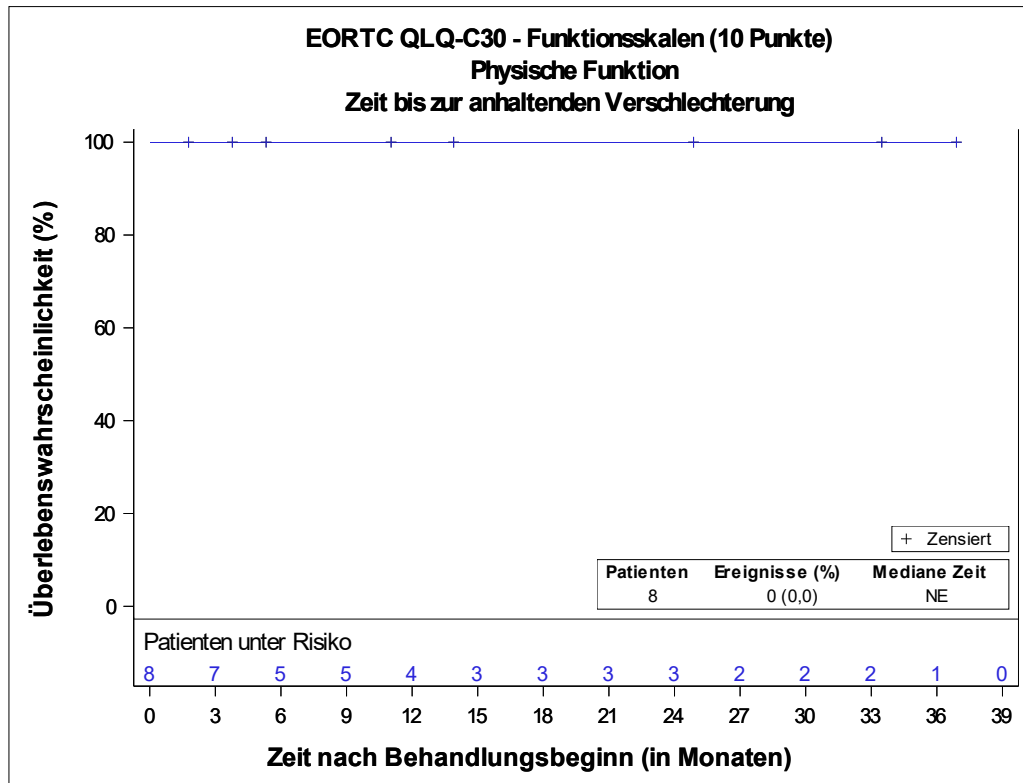
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdapf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 102: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 103: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,33 [3,78; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

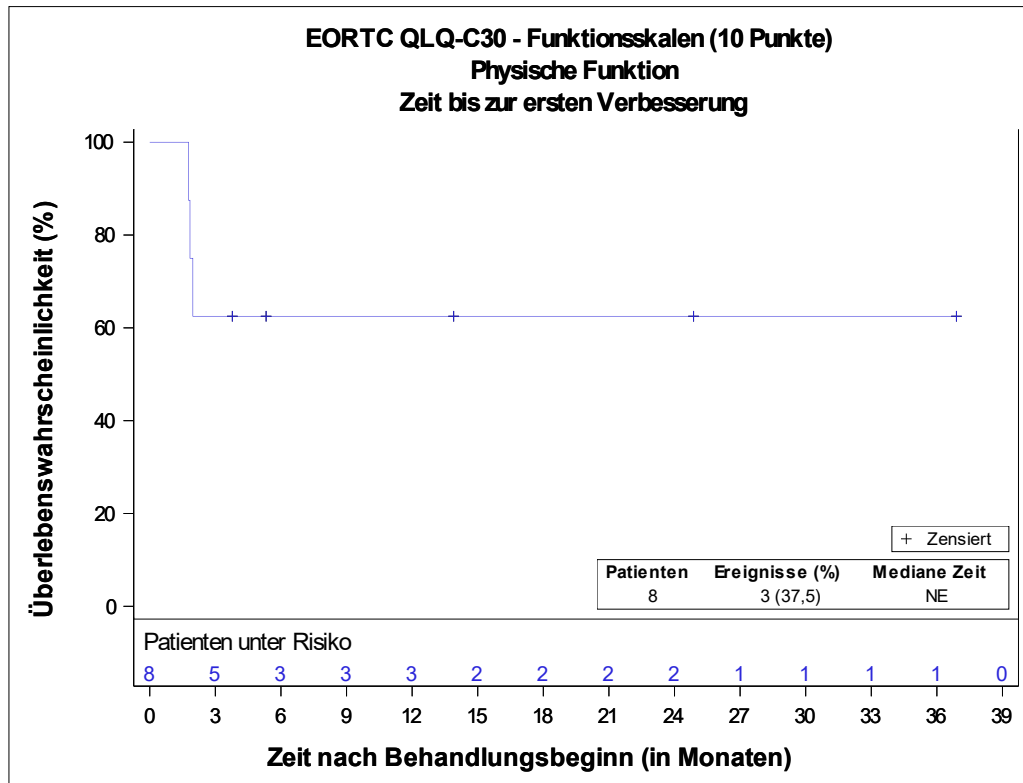
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfpf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 104: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

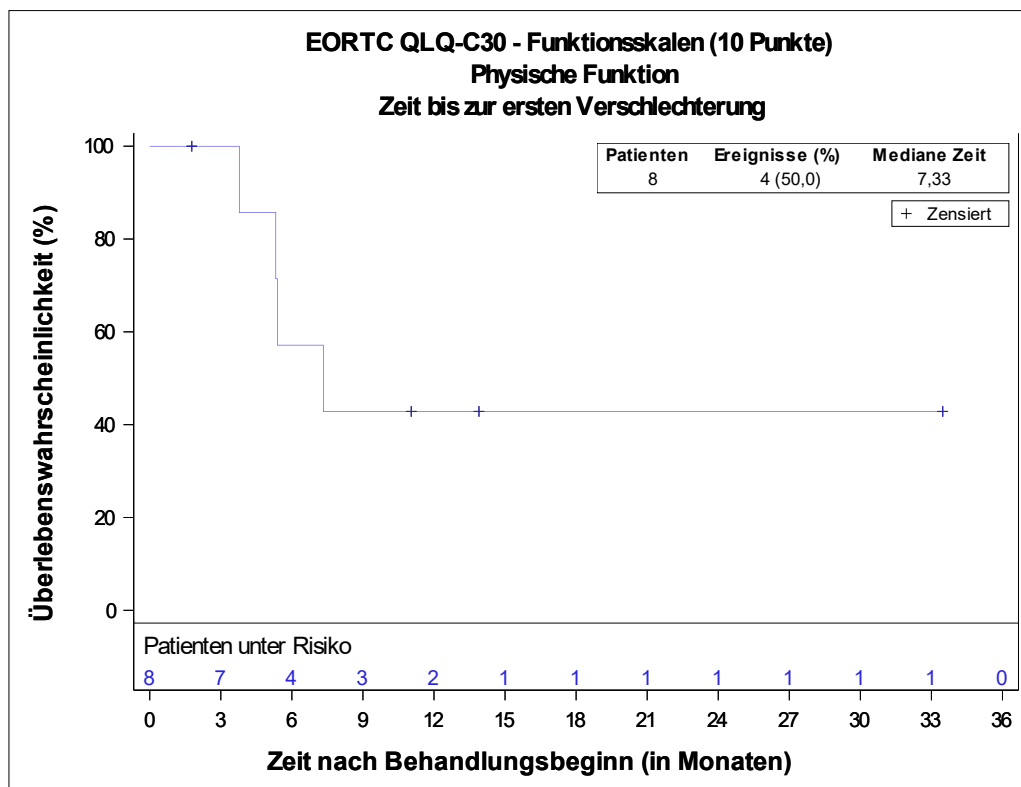
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfapj2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 105: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbpf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 106: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

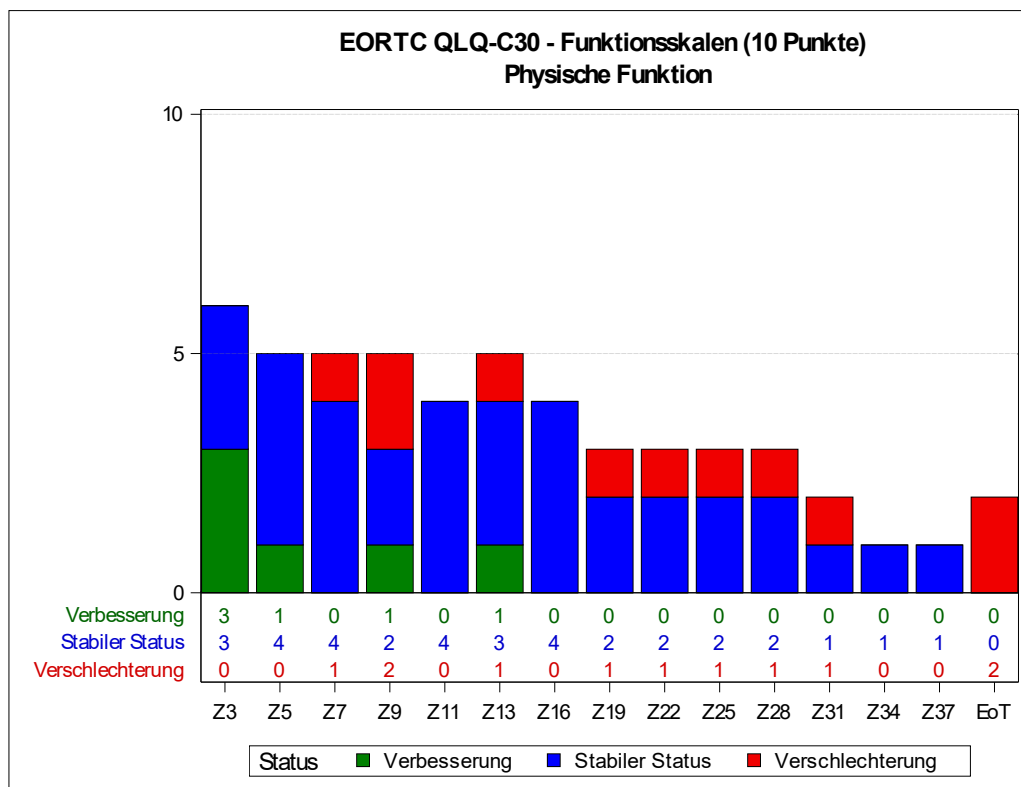
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 107: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 108: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	80,8 (19,00)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	2,30
[95%-KI] ^c	[-3,66, 8,25]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	3,60
[95%-KI] ^c	[-2,74, 9,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-1,73
[95%-KI] ^c	[-8,07, 4,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,40
[95%-KI] ^c	[-10,74, 1,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,31
[95%-KI] ^c	[-3,81, 10,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,40
[95%-KI] ^c	[-6,74, 5,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	3,49
[95%-KI] ^c	[-3,60, 10,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-1,13
[95%-KI] ^c	[-9,34, 7,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-1,13
[95%-KI] ^c	[-9,34, 7,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,35
[95%-KI] ^c	[-11,57, 4,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-3,35
[95%-KI] ^c	[-11,57, 4,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,32
[95%-KI] ^c	[-16,34, 3,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,90
[95%-KI] ^c	[-16,19, 12,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-8,57
[95%-KI] ^c	[-22,86, 5,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-44,87
[95%-KI] ^c	[-55,20, -34,55]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

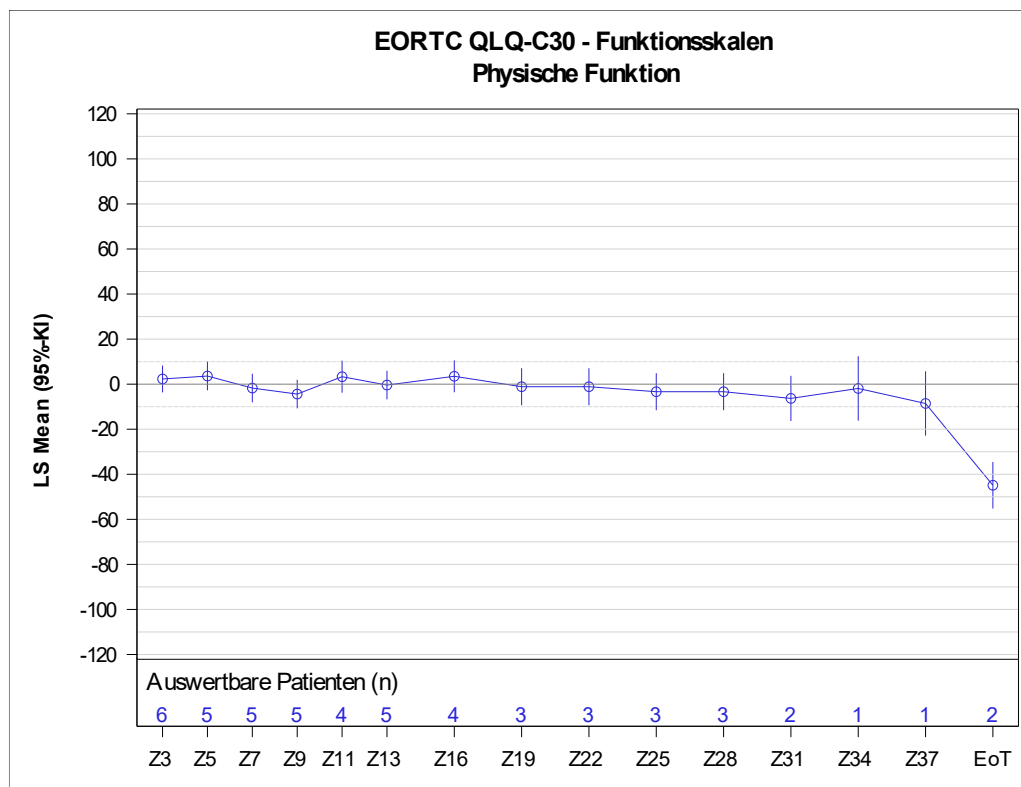
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2rm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 109: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfpf2lp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 110: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

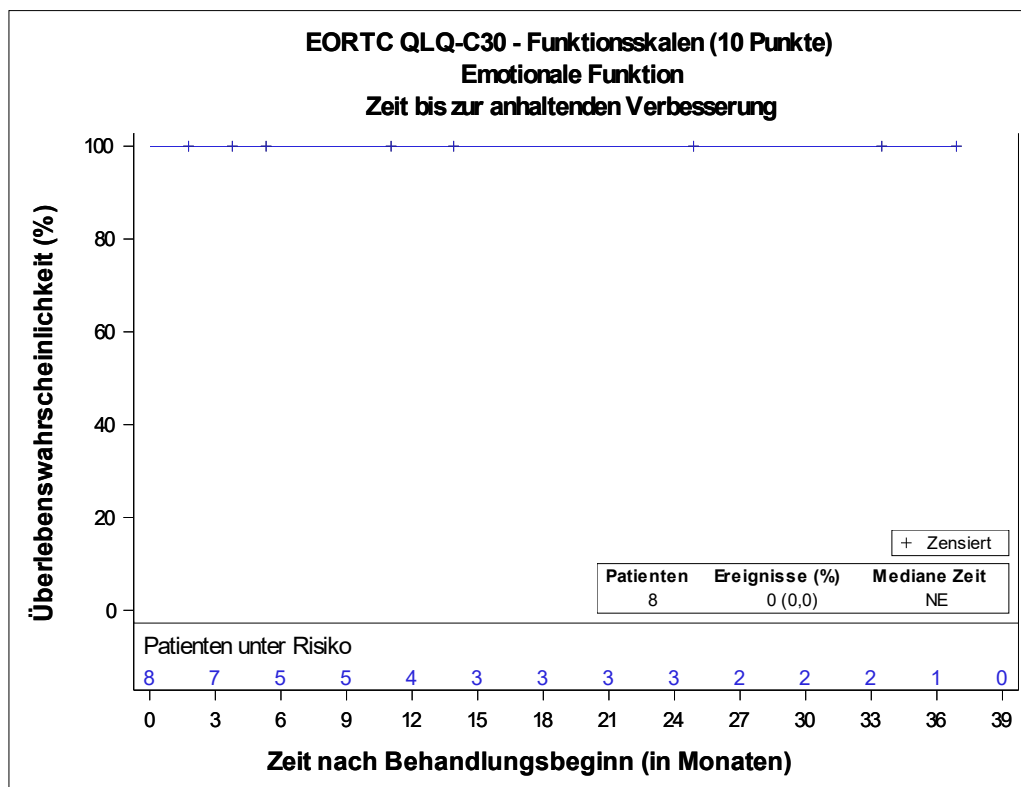
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 111: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

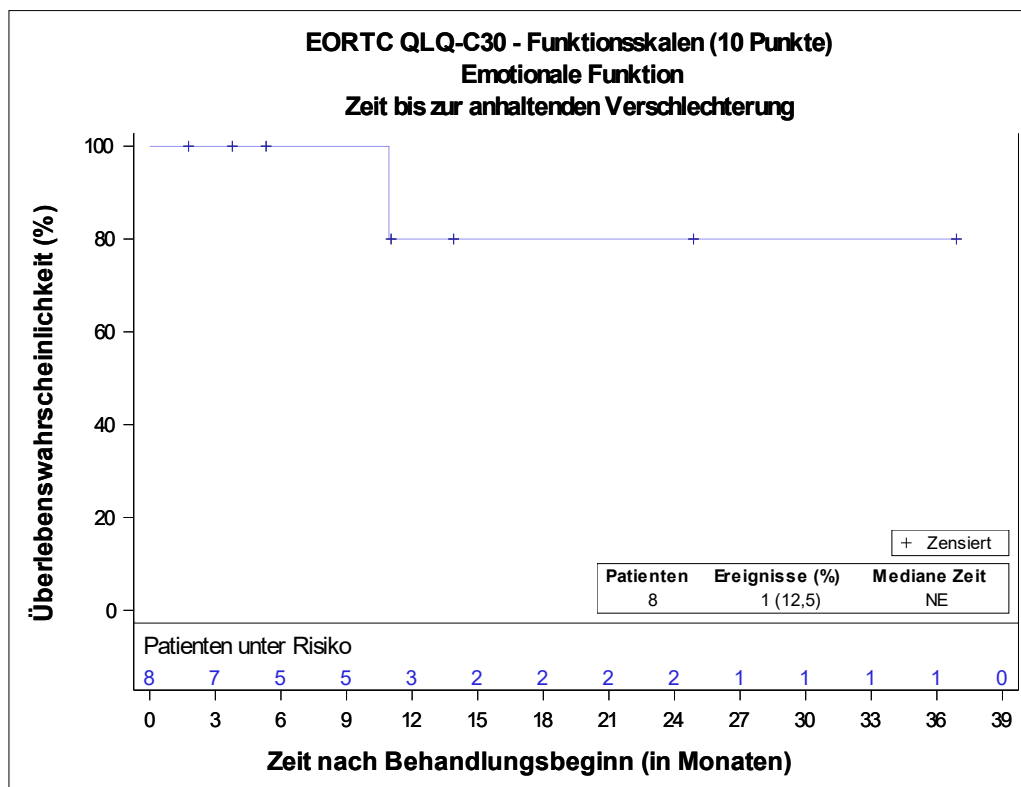
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 112: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 113: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,35 [3,68; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

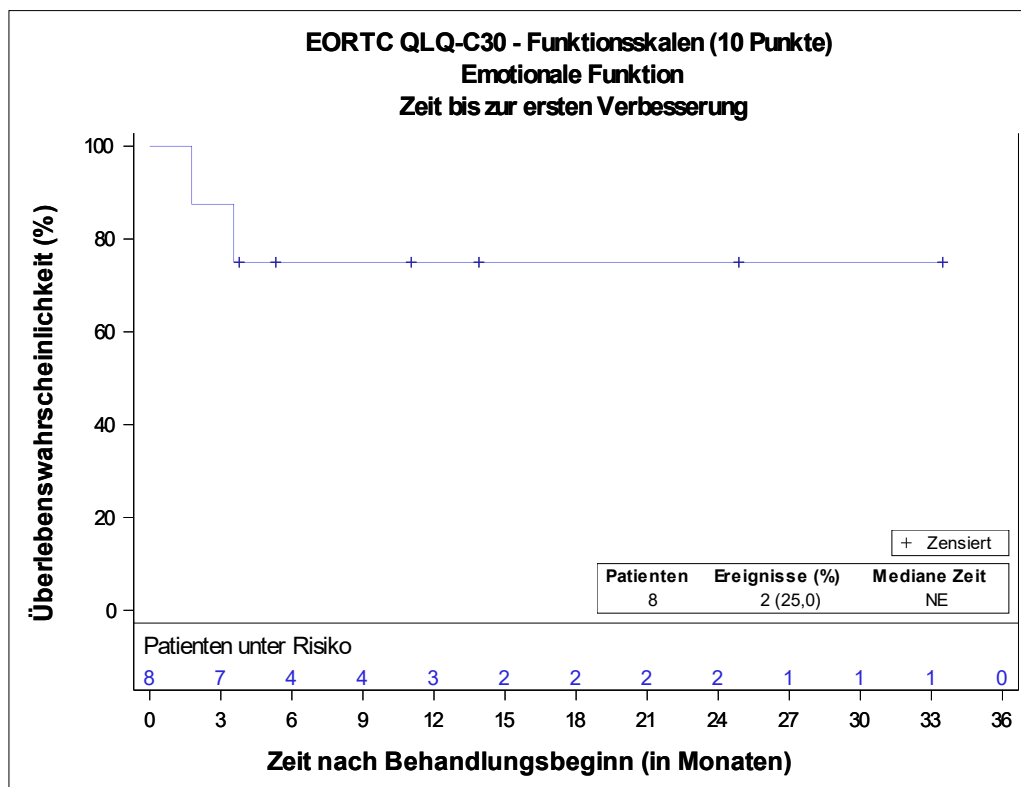
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 114: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

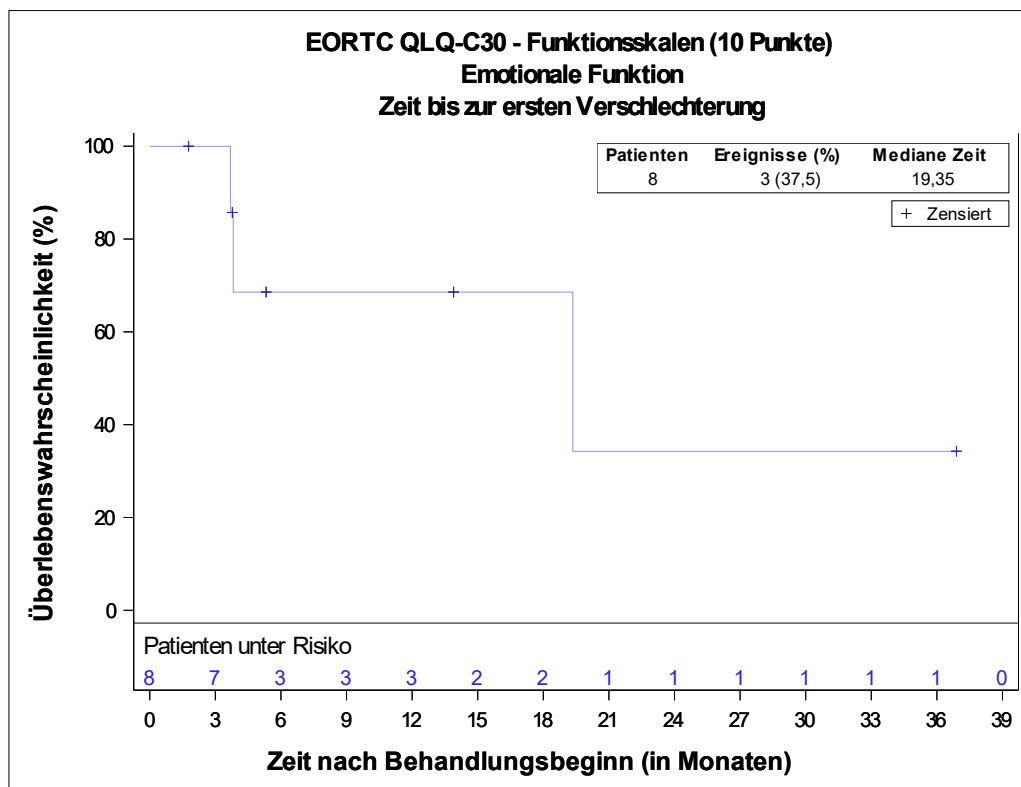
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfaef_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 115: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjfbef_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 116: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	5 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	2 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

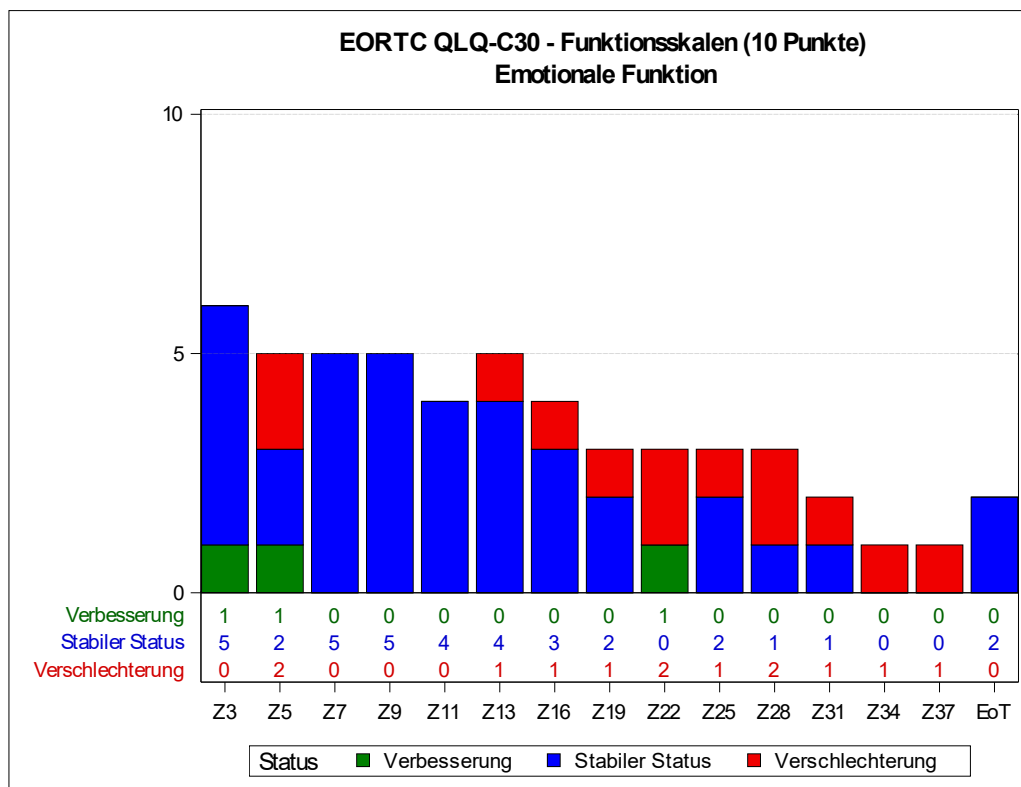
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgpa_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 117: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumorgenetik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumorgenetik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 118: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	70,8 (19,42)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,29
[95%-KI] ^c	[-5,88, 16,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-5,38
[95%-KI] ^c	[-17,63, 6,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	1,29
[95%-KI] ^c	[-10,97, 13,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,04
[95%-KI] ^c	[-14,30, 10,21]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	1,01
[95%-KI] ^c	[-12,91, 14,92]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-5,38
[95%-KI] ^c	[-17,63, 6,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-6,10
[95%-KI] ^c	[-19,77, 7,57]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,79
[95%-KI] ^c	[-26,58, 5,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-8,01
[95%-KI] ^c	[-23,81, 7,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-8,01
[95%-KI] ^c	[-23,81, 7,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,79
[95%-KI] ^c	[-26,58, 5,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-6,96
[95%-KI] ^c	[-26,57, 12,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-14,24
[95%-KI] ^c	[-42,19, 13,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-22,57
[95%-KI] ^c	[-50,52, 5,38]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	4,84
[95%-KI] ^c	[-14,55, 24,23]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

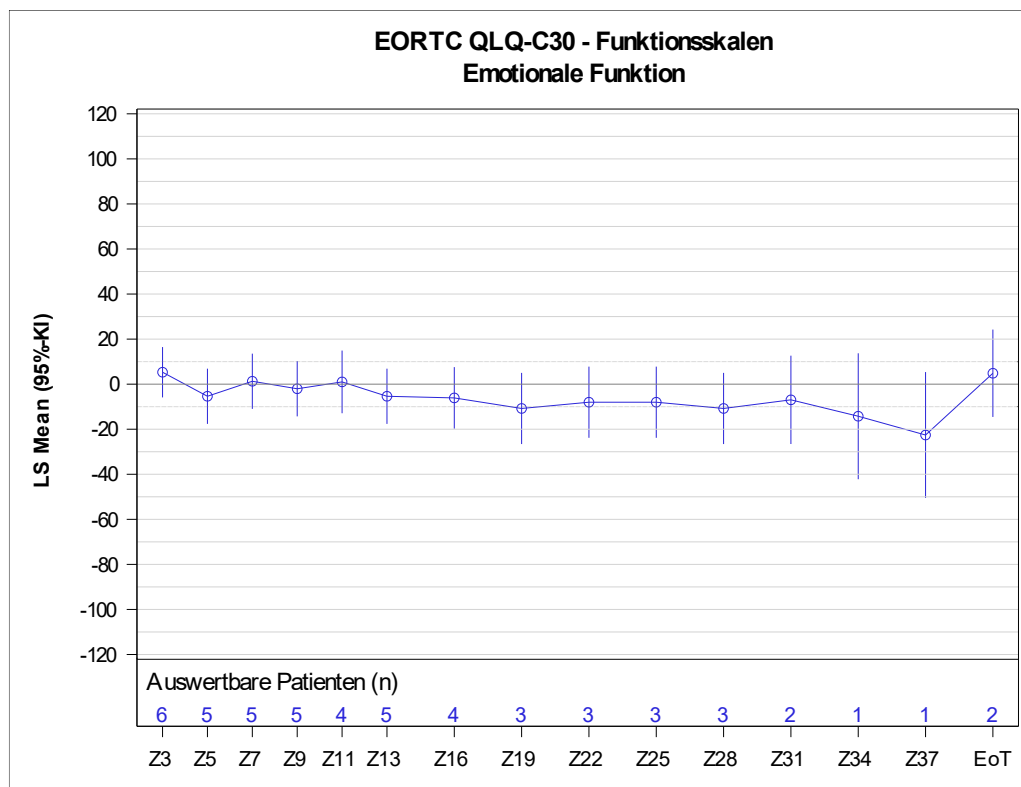
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqefrm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 119: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 120: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

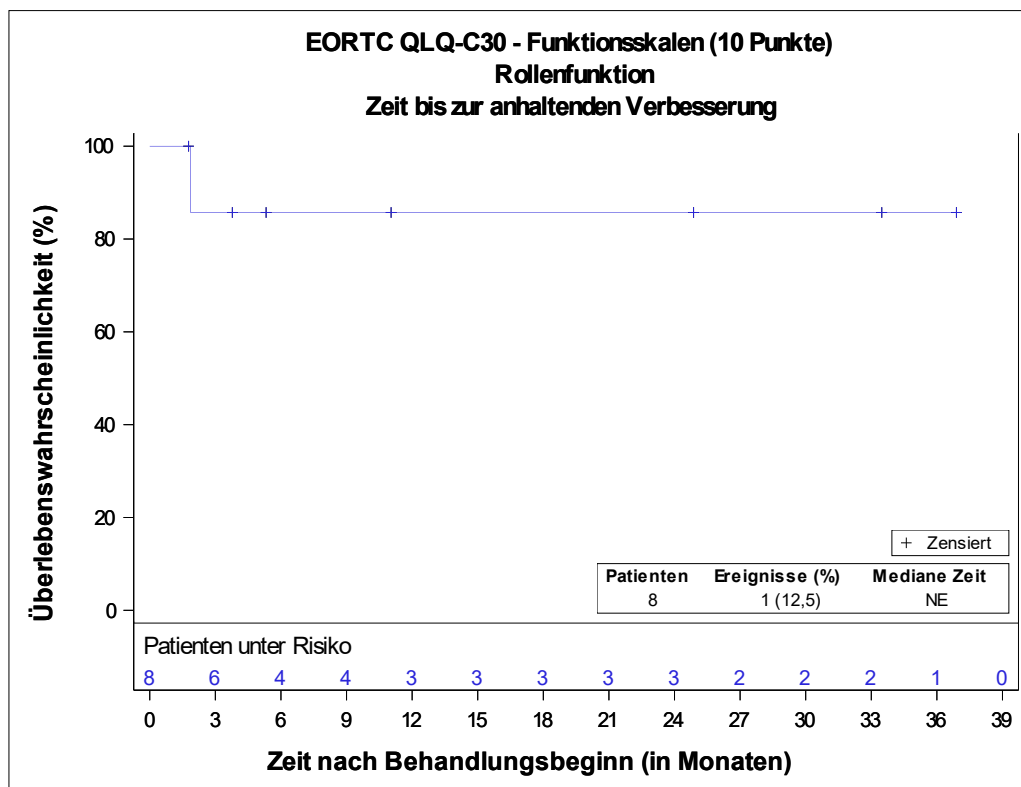
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdrf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 121: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

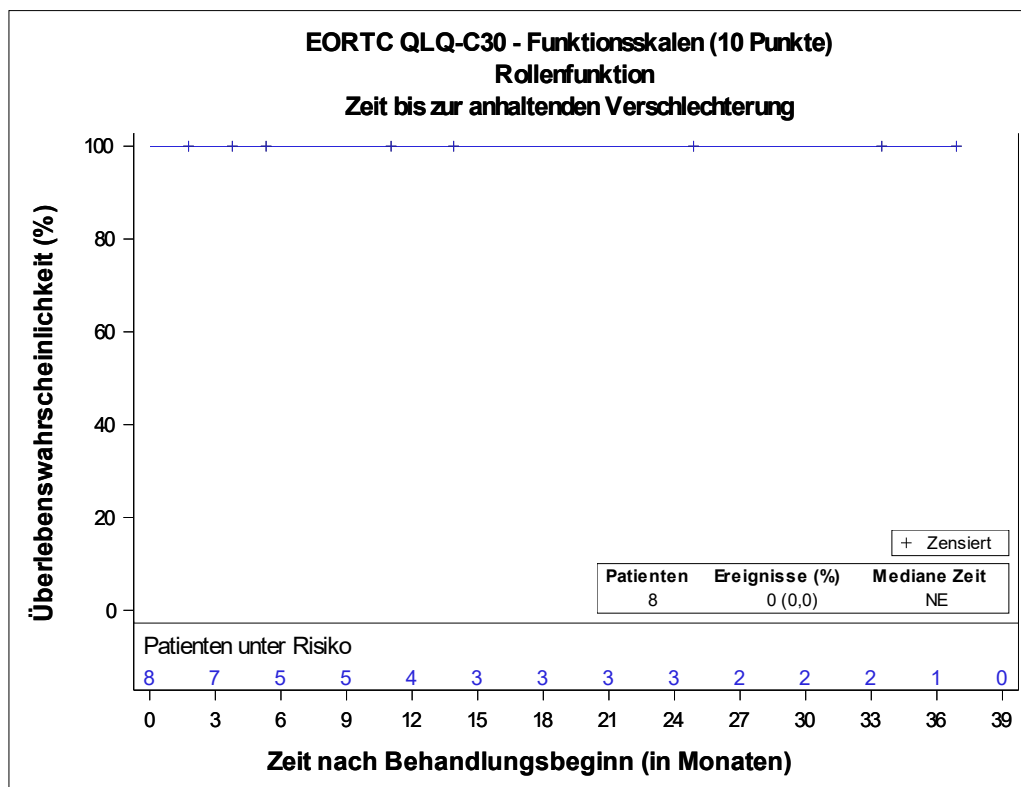
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 122: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 123: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Erste Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)		7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)		4 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)		4 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}		16,69 [3,55; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

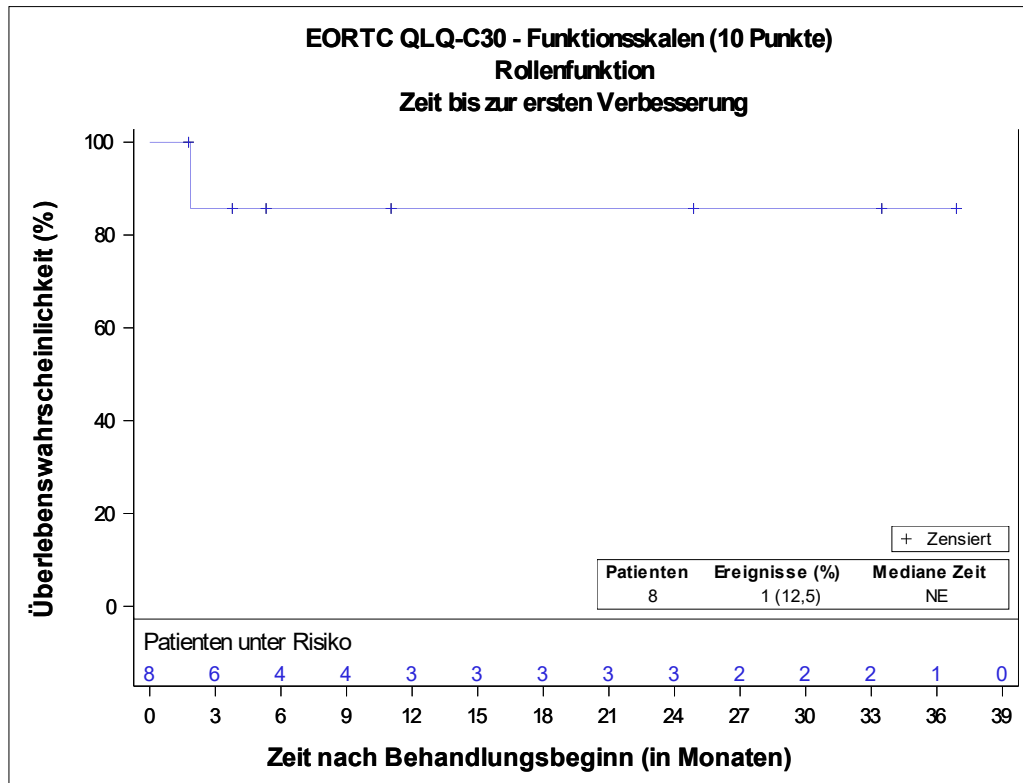
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfrf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 124: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

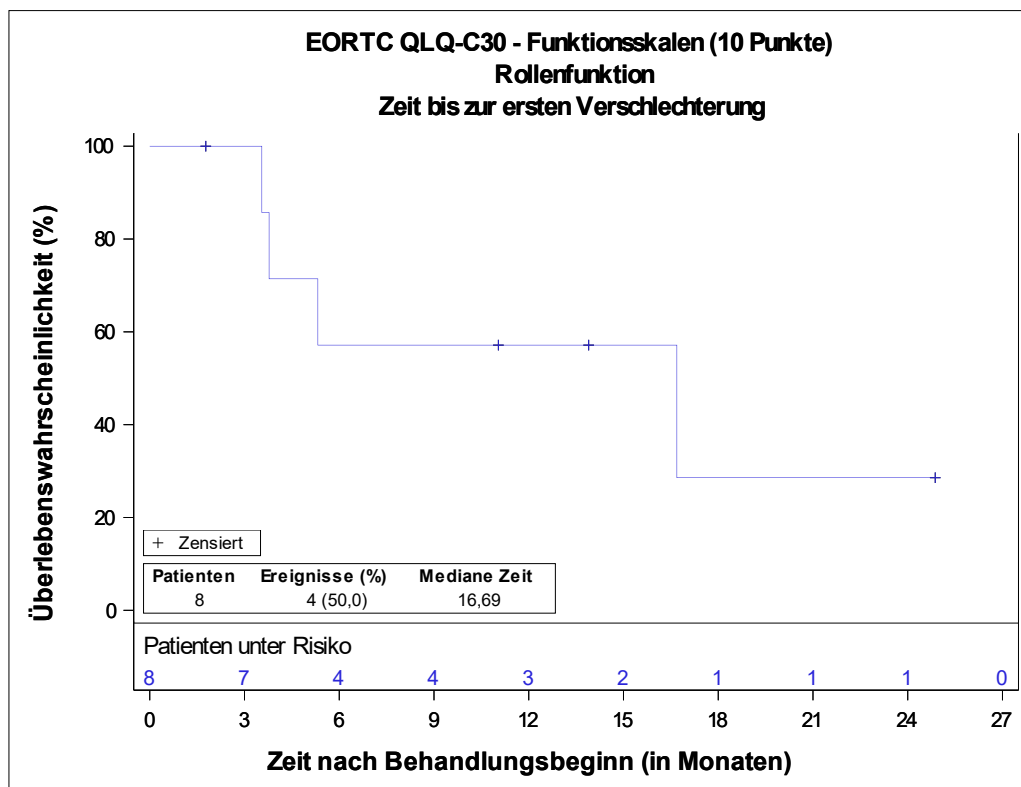
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfarf2_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 125: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqjtfbrf2_10p_tasgpa_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 126: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 7 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

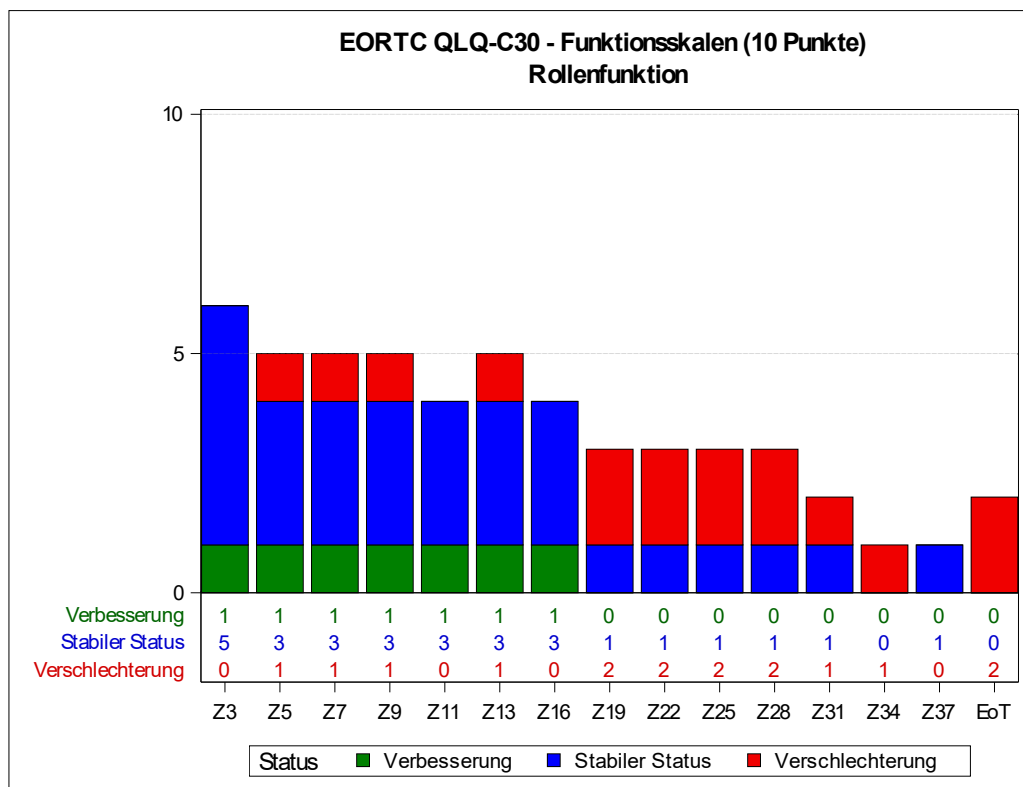
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Abbildung 127: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 128: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	79,2 (17,25)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	1,90
[95%-KI] ^c	[-14,74, 18,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,64
[95%-KI] ^c	[-17,58, 18,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,64
[95%-KI] ^c	[-17,58, 18,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-6,03
[95%-KI] ^c	[-24,25, 12,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,25
[95%-KI] ^c	[-9,25, 31,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,69
[95%-KI] ^c	[-20,92, 15,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	7,46
[95%-KI] ^c	[-12,92, 27,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-20,57
[95%-KI] ^c	[-44,13, 2,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-20,57
[95%-KI] ^c	[-44,13, 2,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-15,02
[95%-KI] ^c	[-38,57, 8,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-20,57
[95%-KI] ^c	[-44,13, 2,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-17,54
[95%-KI] ^c	[-46,35, 11,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-41,79
[95%-KI] ^c	[-83,08, -0,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-8,45
[95%-KI] ^c	[-49,75, 32,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-58,45
[95%-KI] ^c	[-88,04, -28,86]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

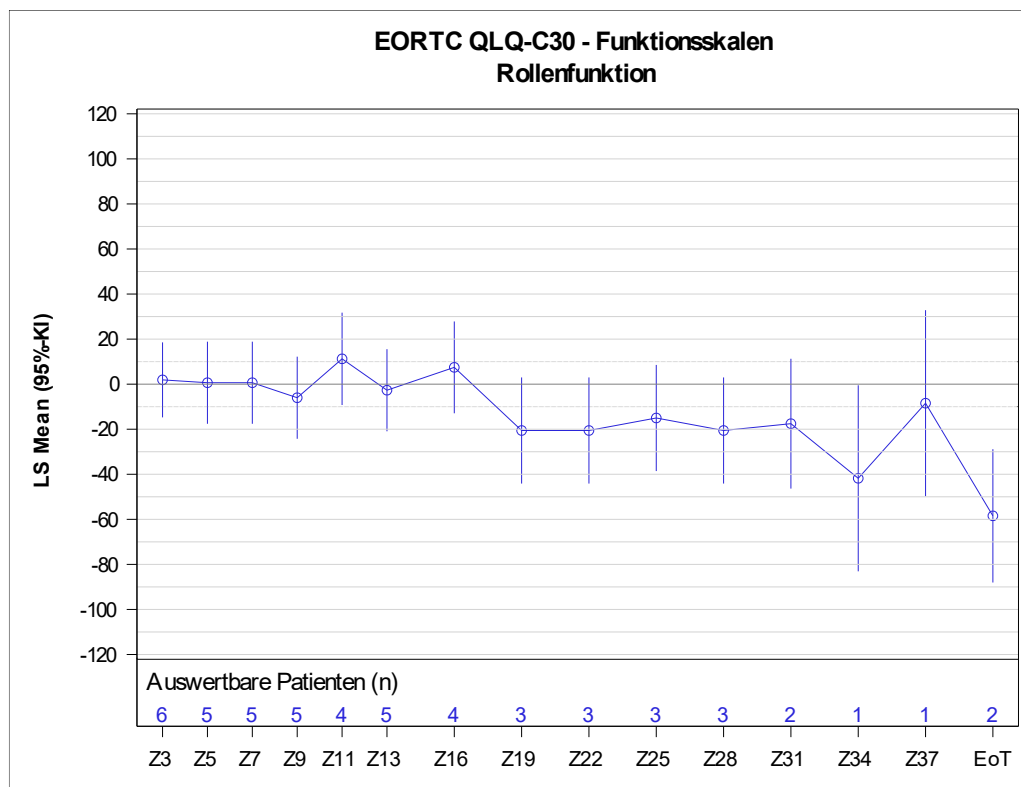
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2rm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 130: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (100,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	8 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

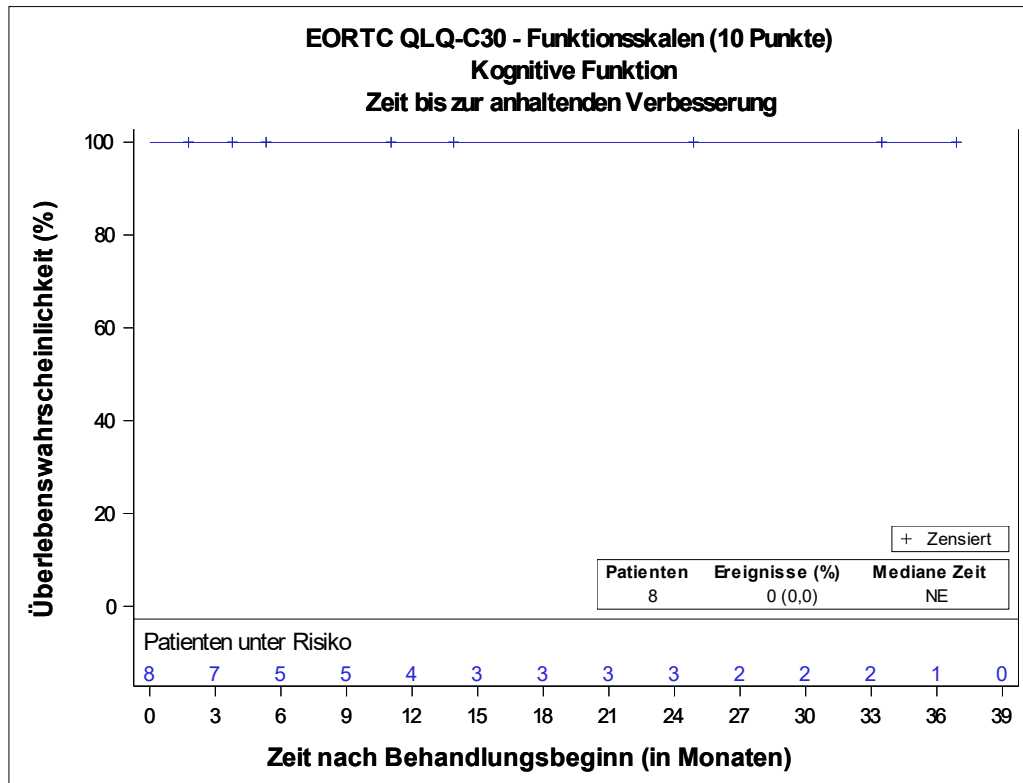
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 131: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

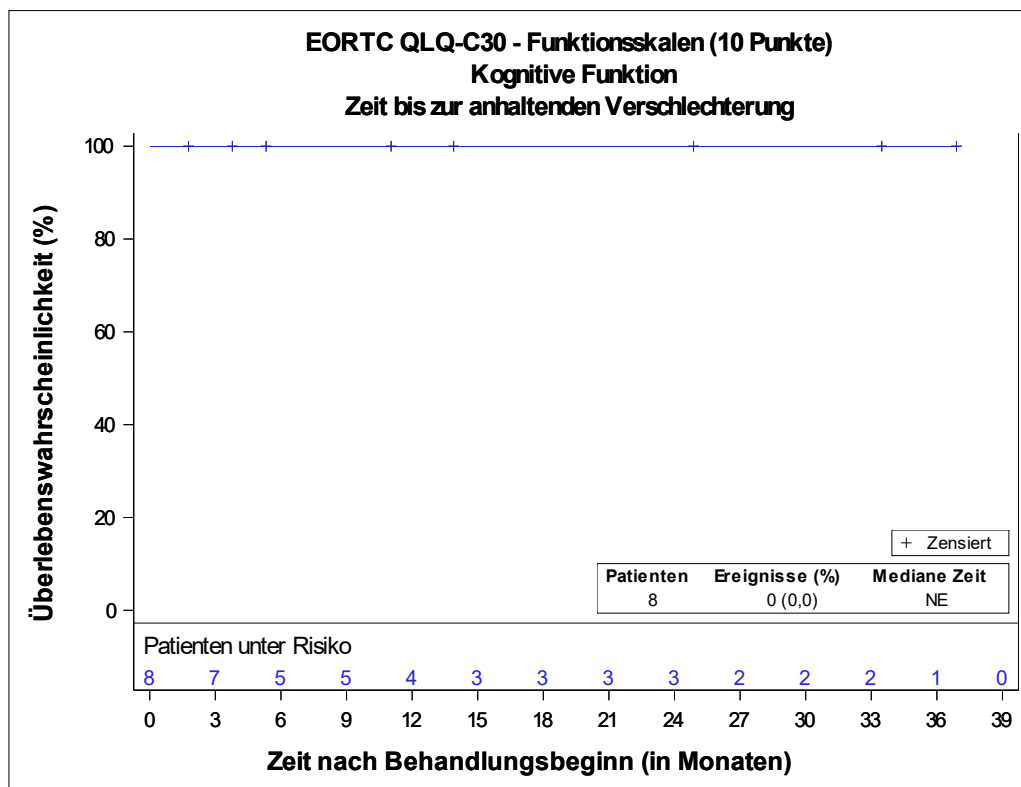
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 132: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 133: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (62,5)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (37,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	8,15 [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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

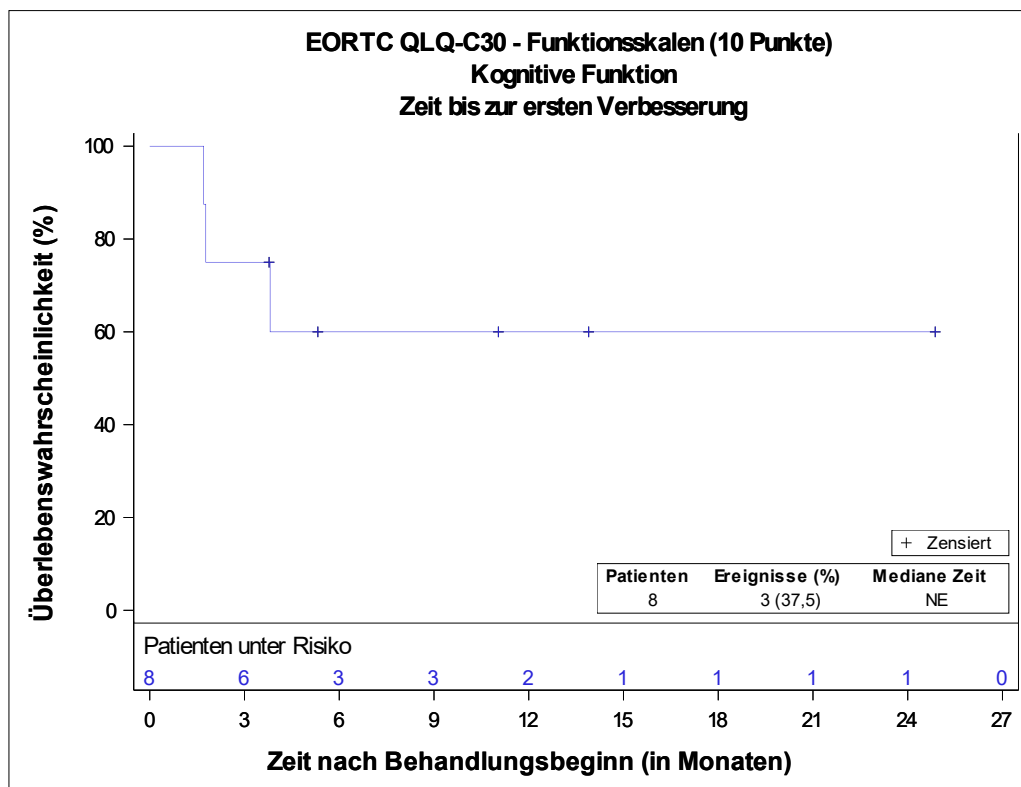
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfjf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 134: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

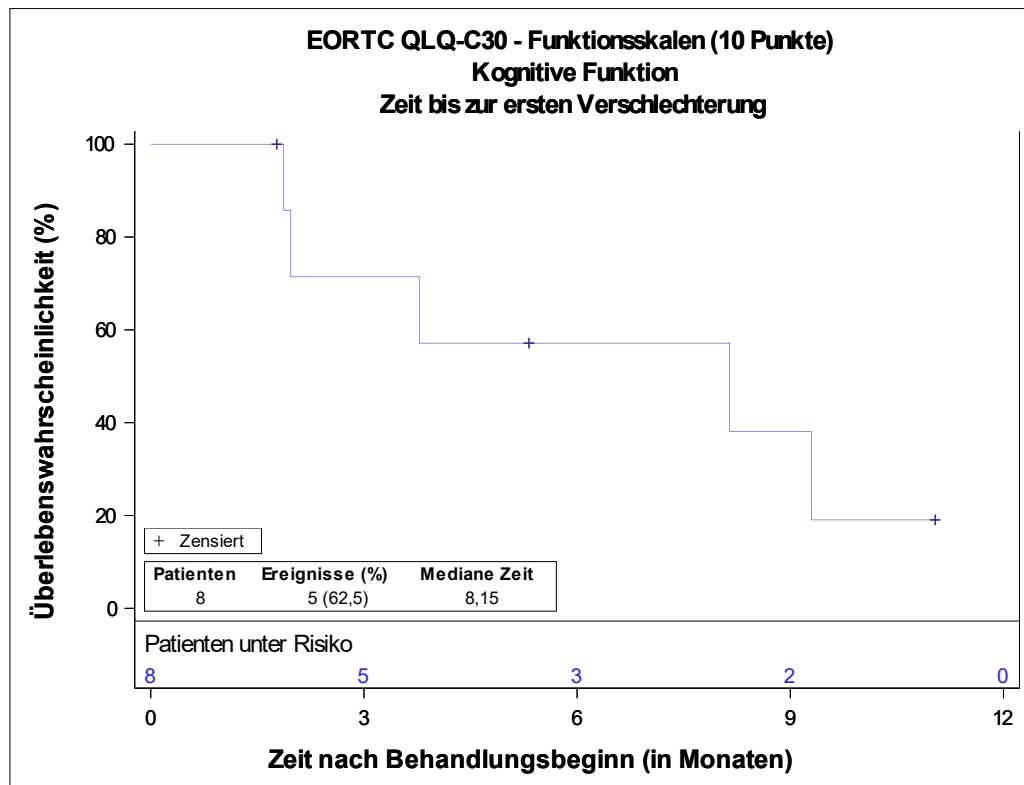
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfacf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 135: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbcf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 136: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 7 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 9 Tag 1	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Zyklus 11 Tag 1	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
Zyklus 13 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

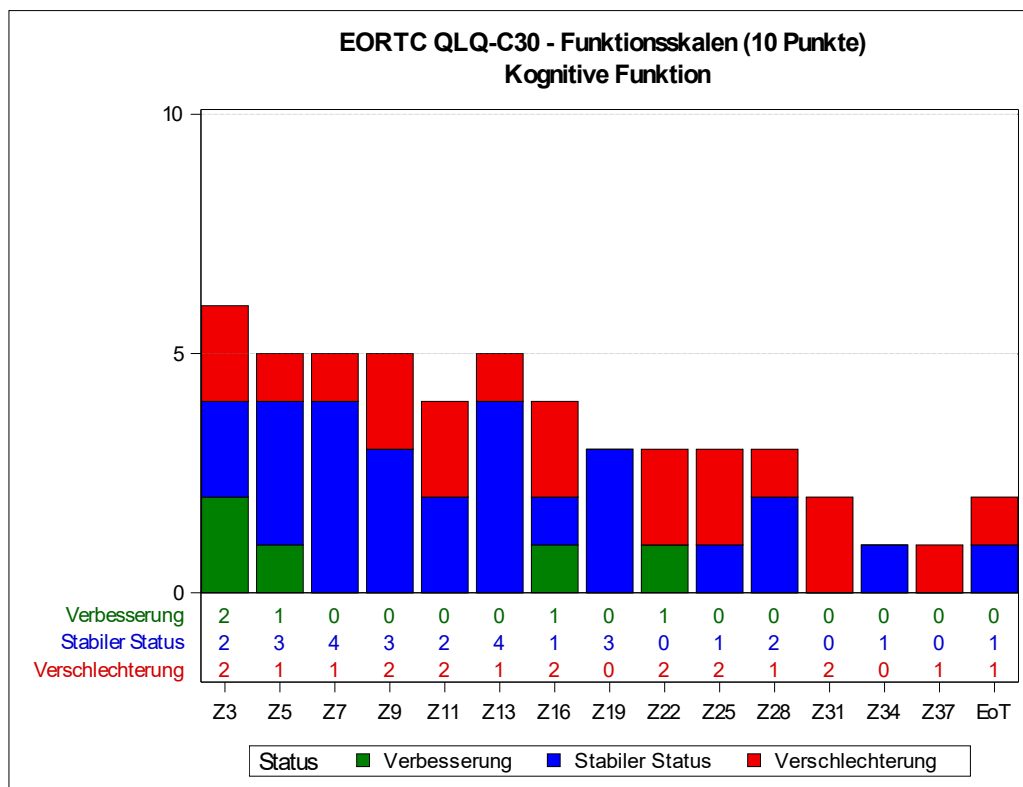
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfch10p2_tasgpa_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 137: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfbc_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 138: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	81,3 (22,60)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,01
[95%-KI] ^c	[-11,61, 11,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,03
[95%-KI] ^c	[-12,79, 12,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,37
[95%-KI] ^c	[-16,12, 9,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,03
[95%-KI] ^c	[-22,79, 2,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-8,42
[95%-KI] ^c	[-22,88, 6,04]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-3,37
[95%-KI] ^c	[-16,12, 9,39]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-8,34
[95%-KI] ^c	[-22,56, 5,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	0,04
[95%-KI] ^c	[-16,42, 16,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-5,51
[95%-KI] ^c	[-21,98, 10,96]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-16,62
[95%-KI] ^c	[-33,09, -0,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-11,07
[95%-KI] ^c	[-27,54, 5,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-24,86
[95%-KI] ^c	[-45,37, -4,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	0,20
[95%-KI] ^c	[-28,81, 29,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-33,14
[95%-KI] ^c	[-62,14, -4,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-8,42
[95%-KI] ^c	[-28,70, 11,86]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

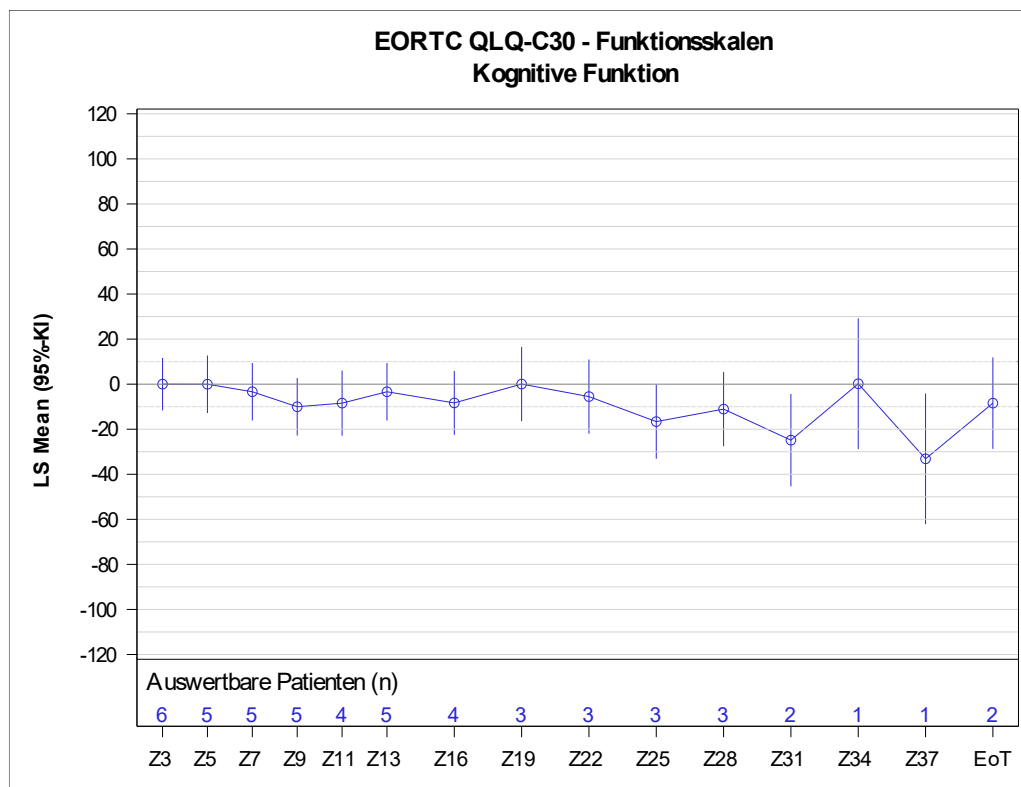
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqcfm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 139: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfllp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 140: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (12,5)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (87,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Anhaltende Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.</p> <p>Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Scores.</p> <p>Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

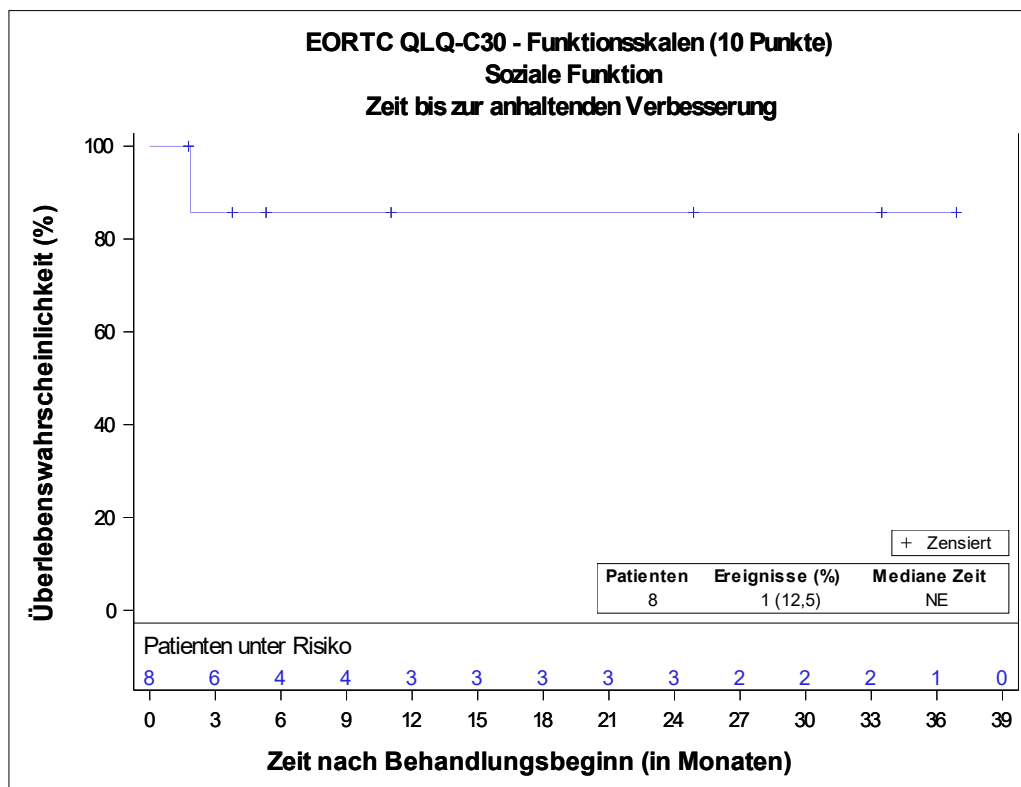
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 141: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

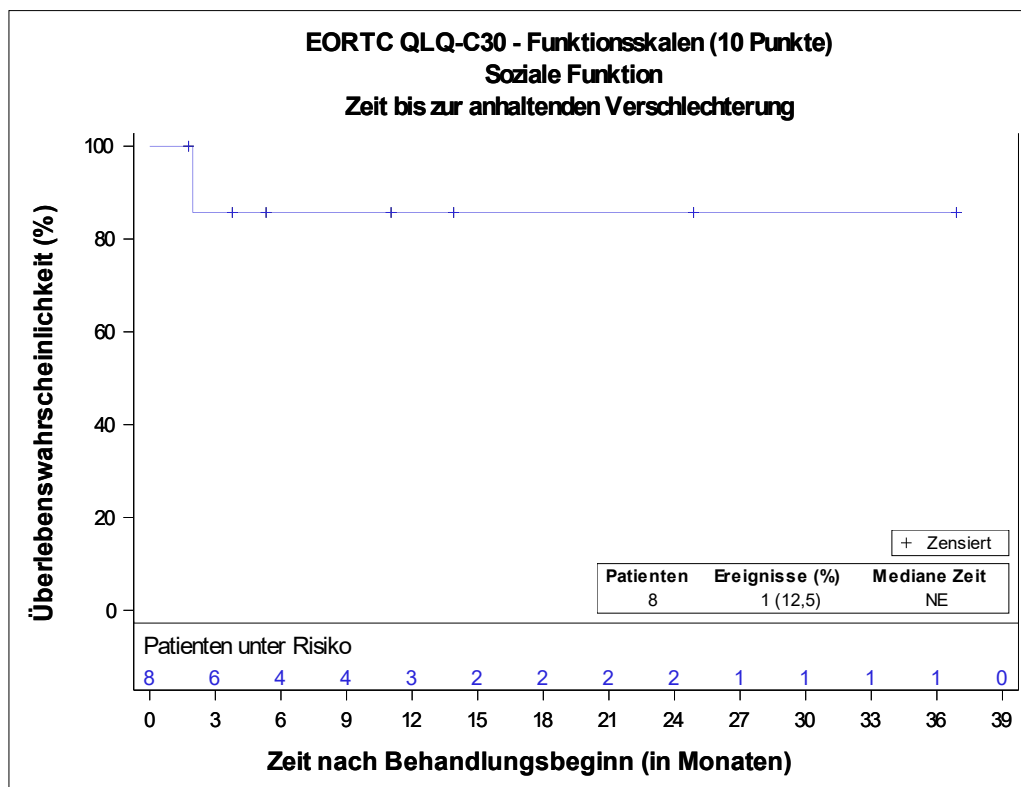
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 142: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 143: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (25,0)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (75,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,77; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (37,5)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (62,5)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

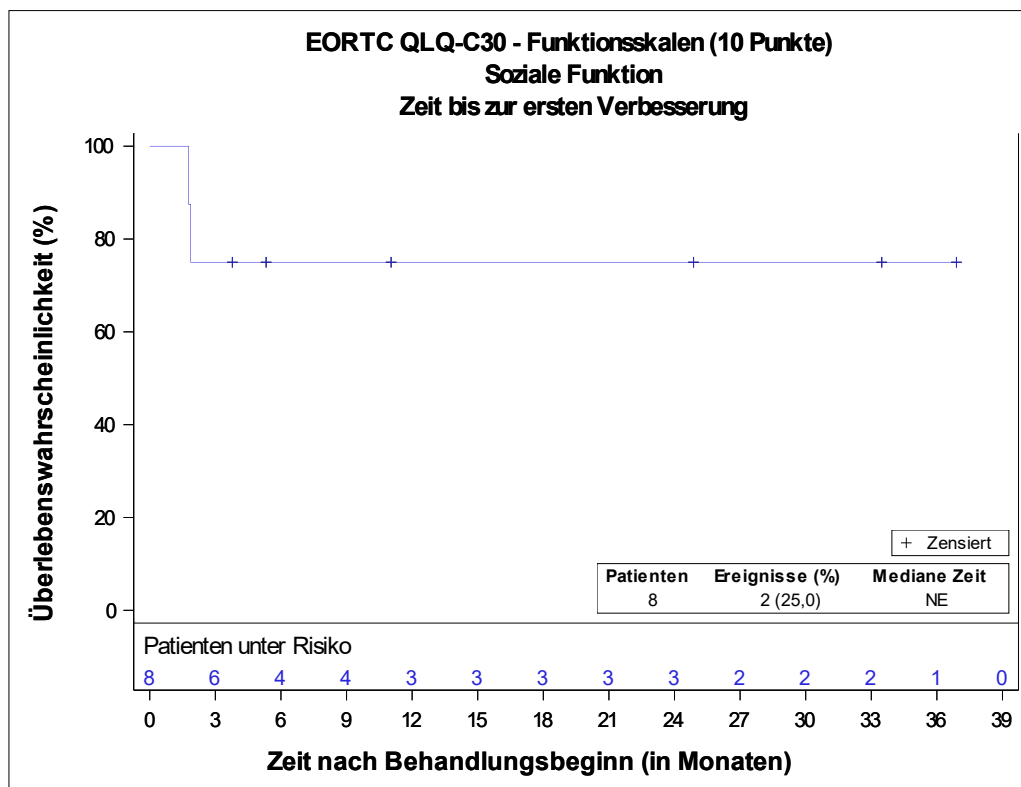
Program Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/ililyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 144: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

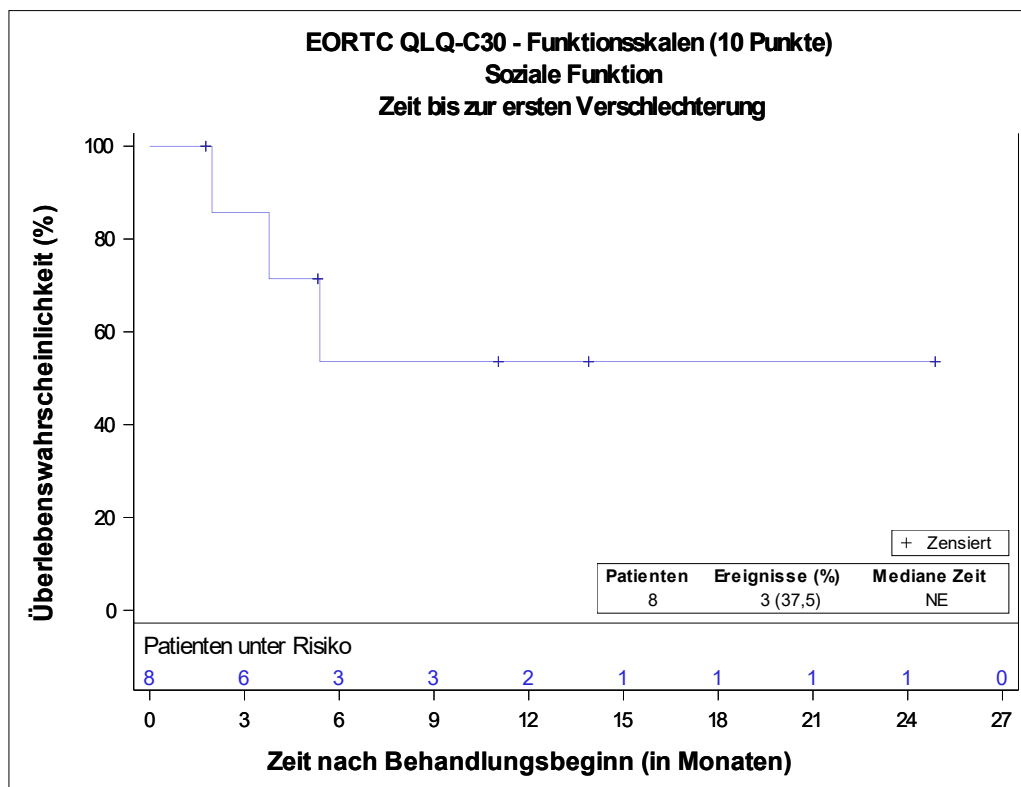
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfasf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 145: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbsf_10p_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 146: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 8) (N=13)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 5 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 7 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 9 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 11 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
Zyklus 16 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Visite zum Ende der Behandlung	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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.

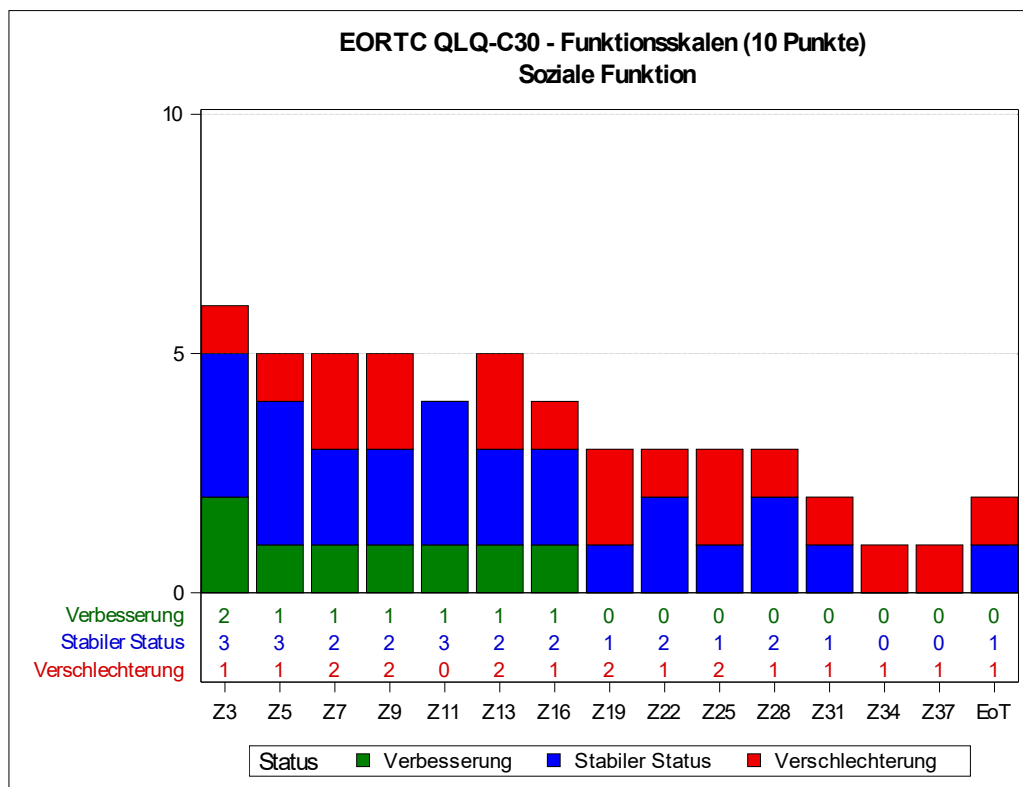
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_ch10p2_tasga_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 147: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfsfb_10p_tasgpa_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 148: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	8
Mittelwert (STD)	85,4 (20,77)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,06
[95%-KI] ^c	[-20,63, 16,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,77
[95%-KI] ^c	[-20,67, 19,14]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,44
[95%-KI] ^c	[-27,34, 12,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,44
[95%-KI] ^c	[-27,34, 12,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	5,34
[95%-KI] ^c	[-16,94, 27,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,10
[95%-KI] ^c	[-24,01, 15,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-2,99
[95%-KI] ^c	[-25,27, 19,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-14,10
[95%-KI] ^c	[-39,97, 11,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 8) (N = 13)
n ^b	3
LS Mean ^c	-14,10
[95%-KI] ^c	[-39,97, 11,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-25,22
[95%-KI] ^c	[-51,08, 0,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-14,10
[95%-KI] ^c	[-39,97, 11,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,88
[95%-KI] ^c	[-48,49, 14,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-58,55
[95%-KI] ^c	[-103,16, -13,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-58,55
[95%-KI] ^c	[-103,16, -13,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	2
LS Mean ^c	-47,43
[95%-KI] ^c	[-79,33, -15,54]
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib.</p> <p>b: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite.</p> <p>c: Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

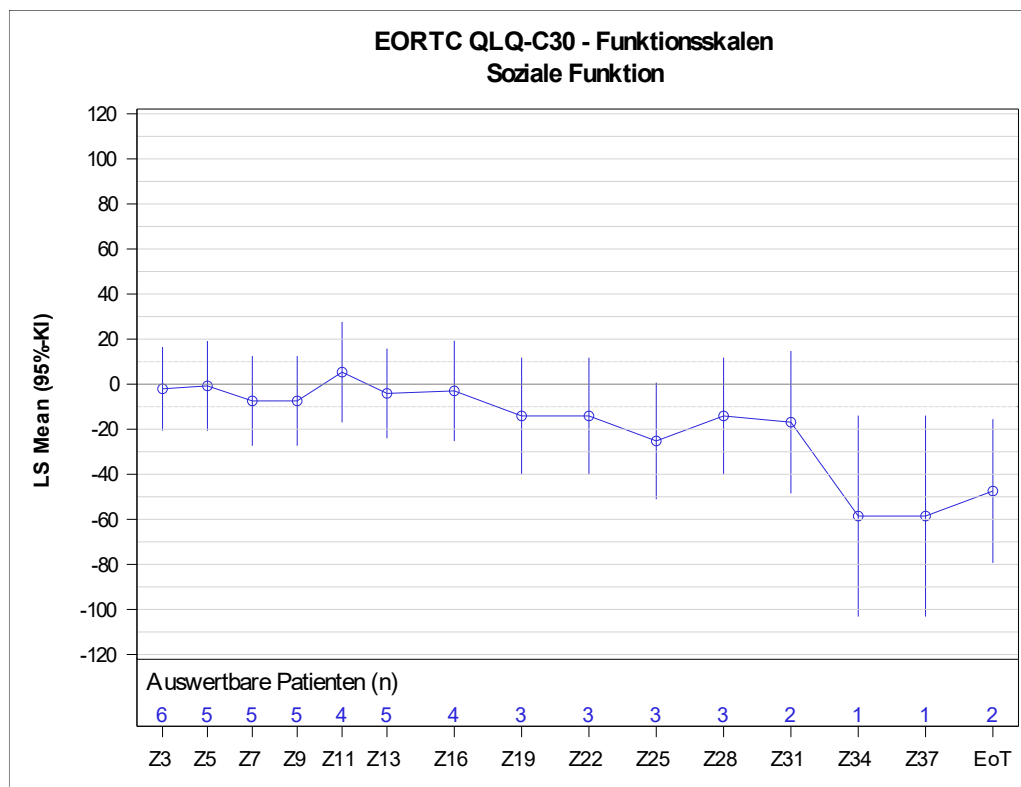
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfsfm_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 149: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfllp_tasgpa_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M3.1.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 150: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 14)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	14 (100)
CTCAE-Grad < 3	3 (21,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	11 (78,6)
CTCAE-Grad 3	9 (64,3)
CTCAE-Grad 4	1 (7,1)
CTCAE-Grad 5	1 (7,1)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	13 (92,9)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	6 (42,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (50,0)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1 (7,1)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (14,3)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (7,1)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anya_e_ge_tasgpa_saf.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 151: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 14)
Primäre Diagnose: Pankreaskarzinom	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	11 (78,6)
CTCAE-Grad < 3	6 (42,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	5 (35,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	1 (7,1)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	12 (85,7)
CTCAE-Grad < 3	5 (35,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	7 (50,0)
Schwerwiegend	2 (14,3)
Behandlungsabbruch	2 (14,3)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	2 (14,3)
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (14,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	1 (7,1)
CTCAE-Grad < 3	1 (7,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 14)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 anomal, jeweils nach PT.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_aesi_ge_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_aesi_ge_tasgpa_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M3.2: Auswertungen zum Datenschnitt vom 13.Januar 2023 -
LIBRETTO-001 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose:
Andere)**

Anhang 4-M3.2.1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^e	
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	12 (46,2)
Lebend	14 (53,8)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	26,22 [12,88; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,d}	
≥ 12 Monate	75,1 [52,5; 88,0]
≥ 24 Monate	55,9 [33,2; 73,6]
≥ 36 Monate	48,9 [25,9; 68,5]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	31,28
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Der Status des Überlebens basierend auf dem letzten Kontakt am oder vor dem 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 Logit-Transformation verwendet wurde. d: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. e: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_os_tasg.sas

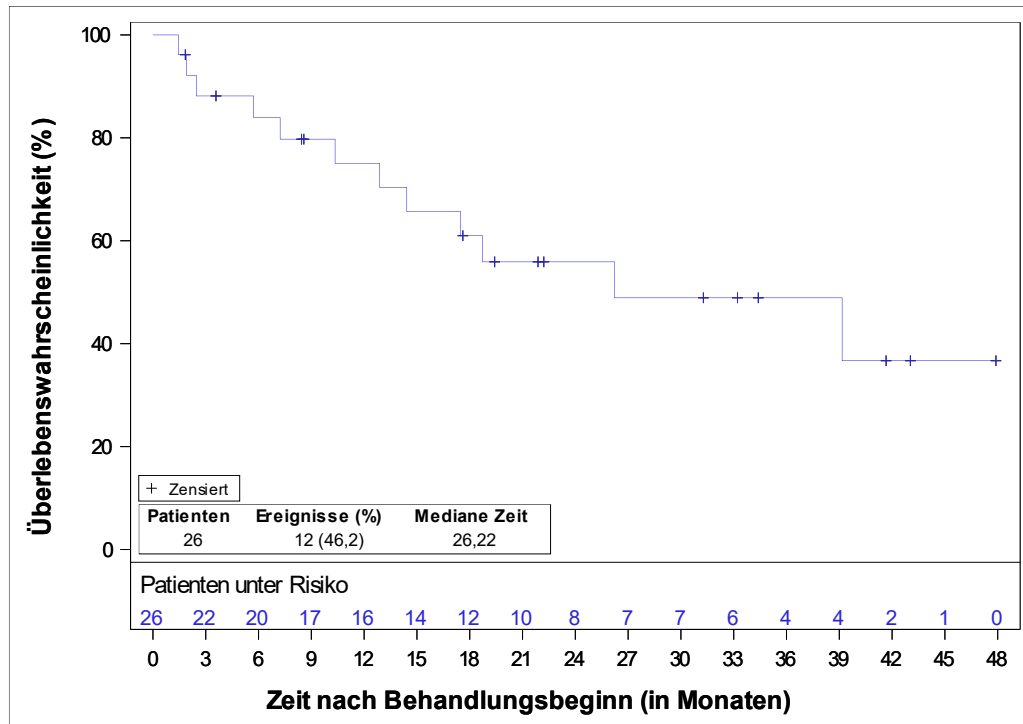
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_os_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
 Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.
 Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_oskm_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M3.2.2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Tabelle 3: Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^g	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	7 (26,9)
Tod (ohne vorherigen Progress)	7 (26,9)
Zensiert	12 (46,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	7 (26,9)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	3 (11,5)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	2 (7,7)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	18,73 [5,55; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,f}	
≥ 12 Monate	54,7 [32,0; 72,7]
≥ 24 Monate	43,8 [22,3; 63,5]
≥ 30 Monate	36,5 [15,8; 57,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	30,46
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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 Logit-Transformation verwendet wurde. f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. g: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

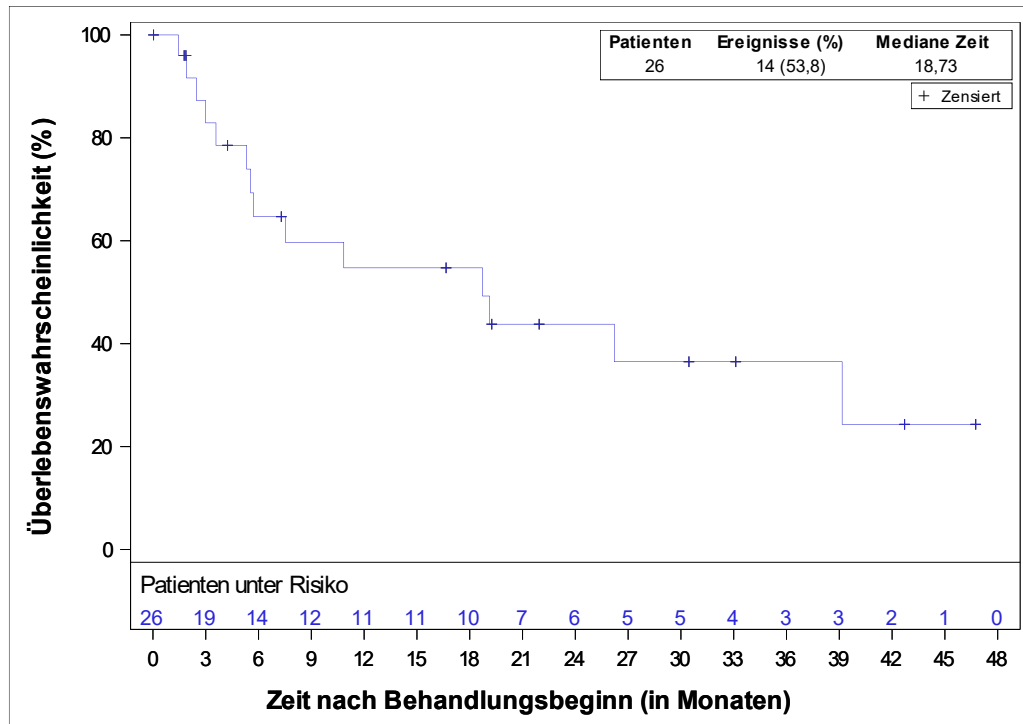
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_pfs_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_pfs_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.
Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_pfskm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Anhang 4-M3.2.3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen

Tabelle 5: Subgruppenanalysen für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	2 (7,7)
Partielles Ansprechen (PR)	10 (38,5)
Stabile Erkrankung (SD)	8 (30,8)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	4 (15,4)
Progressive Erkrankung (PD)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	6 (23,1)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n(%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	16 (61,5) [40,6; 79,8]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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>d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_bor_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_bor_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 6: Subgruppenanalysen für objektive Ansprechraten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
Objektive Ansprechraten (CR+PR)^a, n(%)	
Objektive Ansprechraten [95%-KI] ^b	12 (46,2) [26,6; 66,6]
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); 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>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet (n/N). Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_orr_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_orr_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 7: Subgruppenanalysen für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 26)
Primäre Diagnose: Andereⁱ	
Dauer des Ansprechens	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	12
Status des Ansprechens ^{c,d} , n (%)	
Progression	3 (25,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (25,0)
Zensiert	6 (50,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	4 (33,3)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	1 (8,3)
Tod oder dokumentierte Progression, nachdem der Patient zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten versäumt hat	1 (8,3)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^{a,d,f,g}	24,54 [5,72; NE]
Ansprechrate, % [95%-KI] ^{a,f,h}	
≥ 6 Monate	90,0 [47,3; 98,5]
≥ 12 Monate	80,0 [40,9; 94,6]
≥ 18 Monate	58,3 [23,0; 82,1]
≥ 24 Monate	58,3 [23,0; 82,1]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (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: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 13. Januar 2023. d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. h: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde. i: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

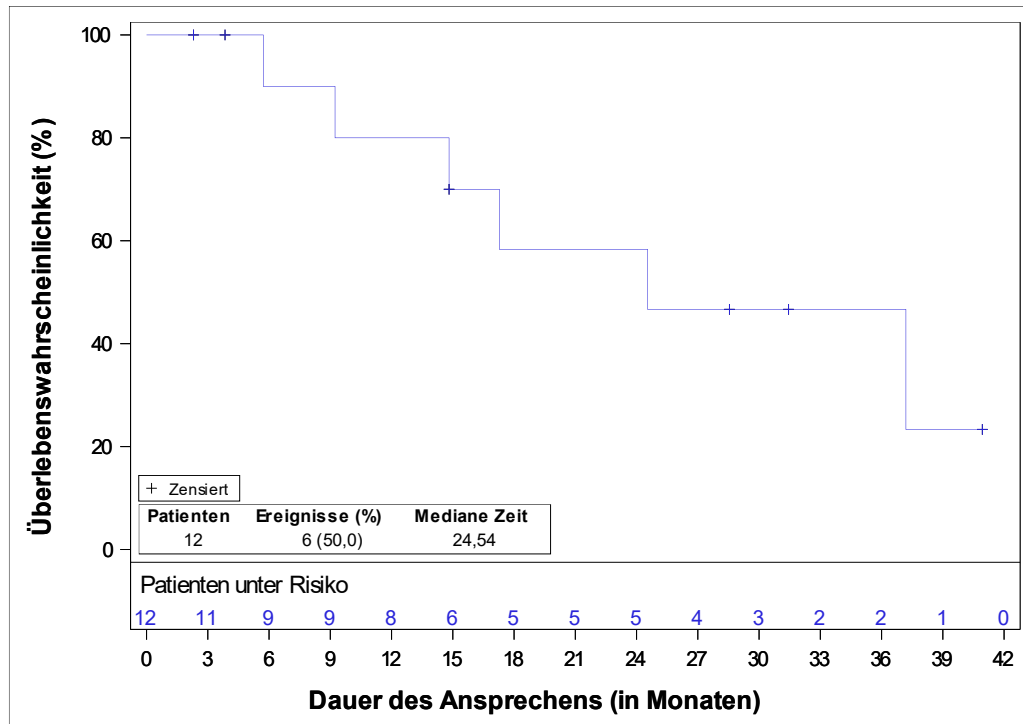
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_dor_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_dor_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection.
 Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.
 Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_effkm_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_dorkm_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 03:51

**Anhang 4-M3.2.4: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EORTC
QLQ-C30**

Tabelle 9: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
Zeit bis zum Ansprechen	
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	12
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c	
Median (min; max)	1,87 (1,64; 3,94)
Q1-Q3	1,76-1,99
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	9 (75,0)
≥ 2 und < 4 Monate	3 (25,0)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	0 (0,0)
<p>max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); Q1: erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Das Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (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: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet (n/N).</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).</p> <p>Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_tr_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_tr_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 10: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (42,1)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (57,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	33,84 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (5,3)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (94,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

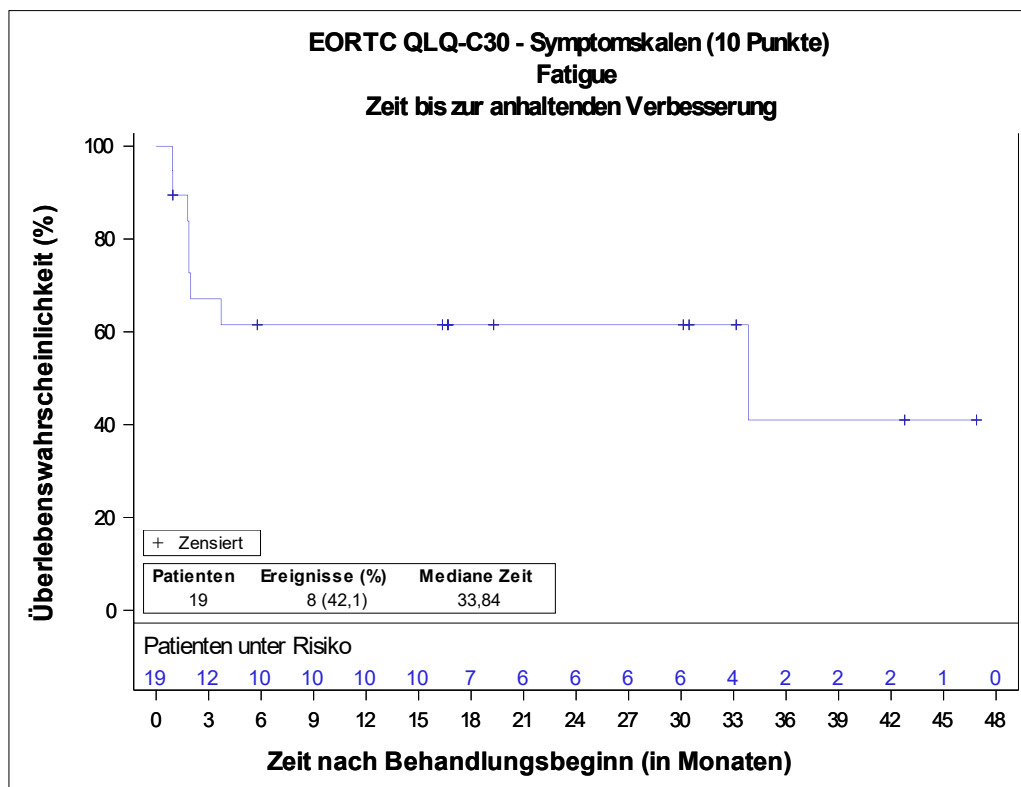
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdfa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 11: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

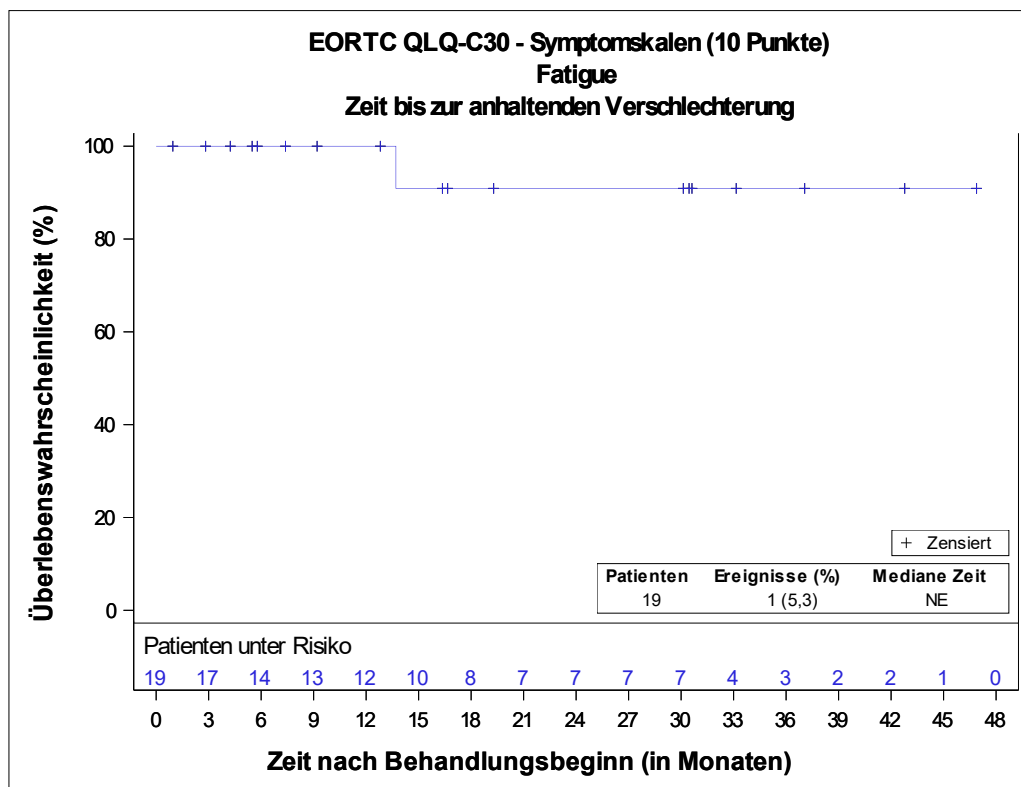
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdafa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 12: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbfa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 13: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Fatigue	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (73,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (26,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; 9,46]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (42,1)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (57,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	20,47 [7,26; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

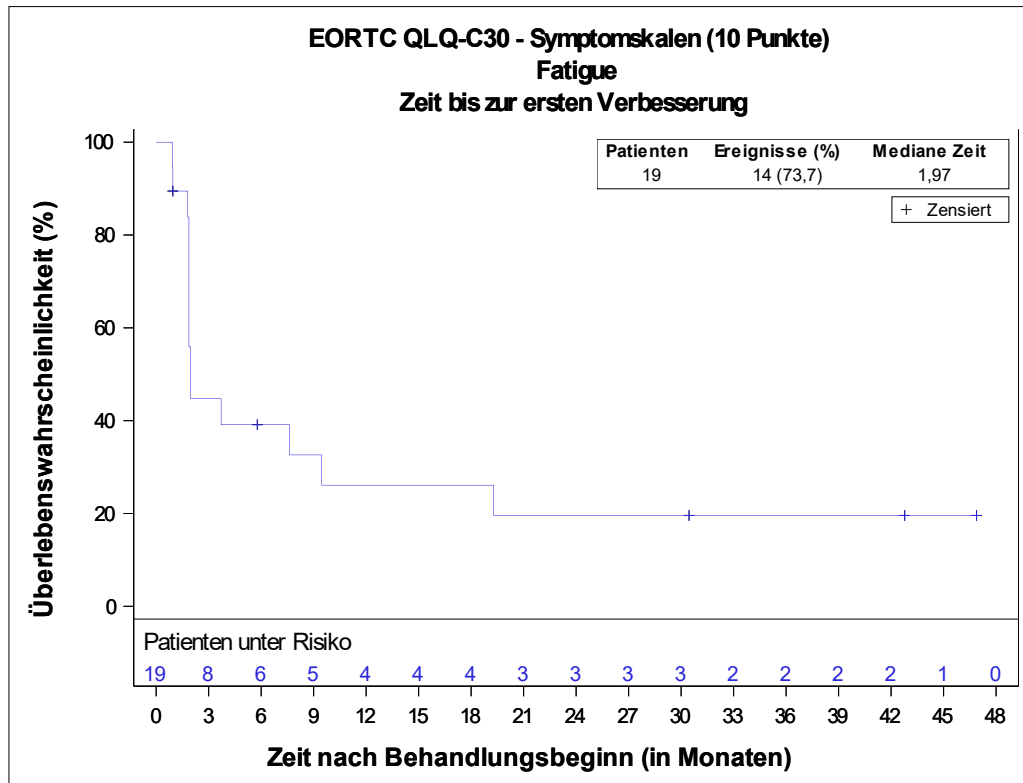
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstffa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 14: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

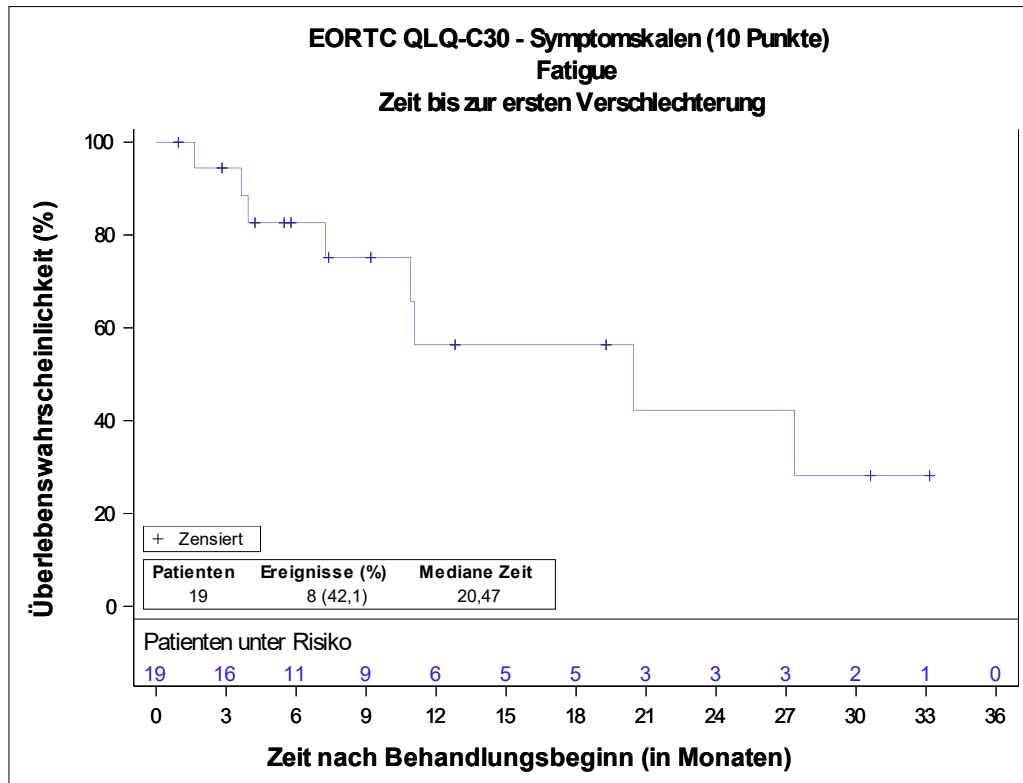
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfafa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 15: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbfa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 16: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Fatigue			
Zyklus 3 Tag 1	10 (62,5)	5 (31,3)	1 (6,3)
Zyklus 5 Tag 1	8 (47,1)	7 (41,2)	2 (11,8)
Zyklus 7 Tag 1	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
Zyklus 9 Tag 1	6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)
Zyklus 11 Tag 1	8 (61,5)	4 (30,8)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	6 (54,5)	2 (18,2)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
Visite zum Ende der Behandlung	5 (83,3)	1 (16,7)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

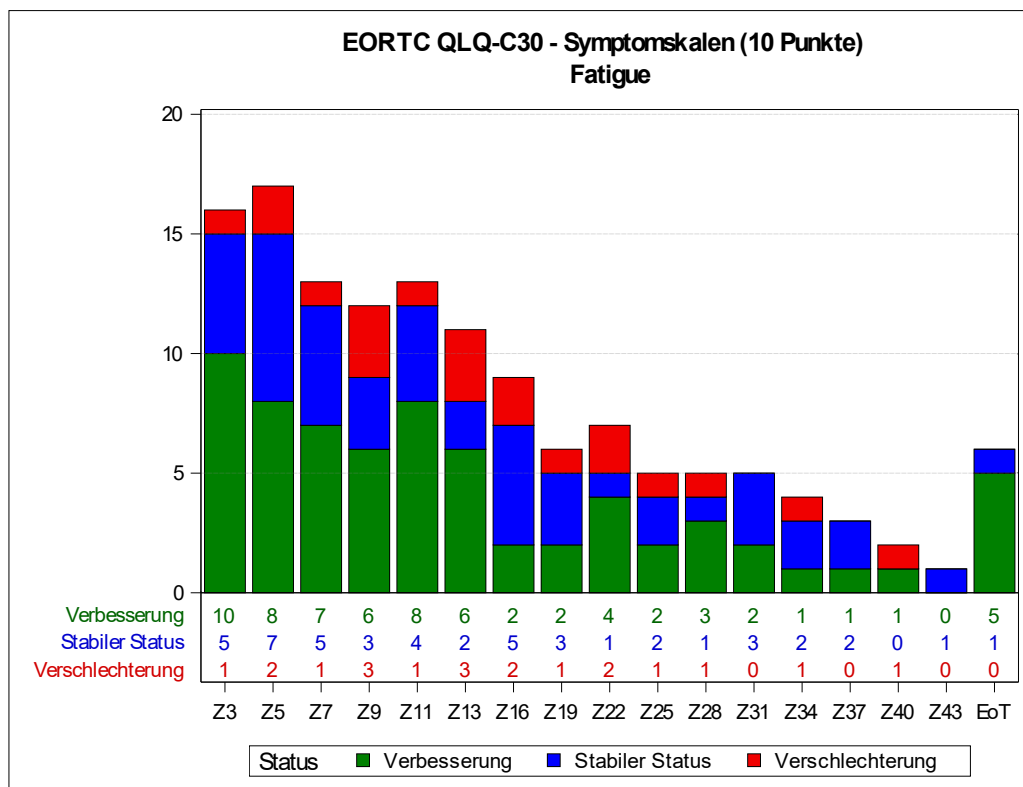
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfj_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 17: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfabc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 18: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Fatigue	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	45,0 (31,31)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-9,75
[95%-KI] ^c	[-18,08, -1,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-10,95
[95%-KI] ^c	[-19,03, -2,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-17,39
[95%-KI] ^c	[-26,64, -8,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-14,92
[95%-KI] ^c	[-24,53, -5,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-15,77
[95%-KI] ^c	[-25,00, -6,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-9,34
[95%-KI] ^c	[-19,37, 0,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-6,06
[95%-KI] ^c	[-17,15, 5,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-3,68
[95%-KI] ^c	[-17,26, 9,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-10,43
[95%-KI] ^c	[-23,02, 2,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,79
[95%-KI] ^c	[-30,75, -0,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-14,68
[95%-KI] ^c	[-29,64, 0,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-14,68
[95%-KI] ^c	[-29,64, 0,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-7,35
[95%-KI] ^c	[-24,00, 9,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-11,72
[95%-KI] ^c	[-30,99, 7,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-11,46
[95%-KI] ^c	[-35,09, 12,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-21,80
[95%-KI] ^c	[-55,34, 11,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,96
[95%-KI] ^c	[-24,86, 2,93]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

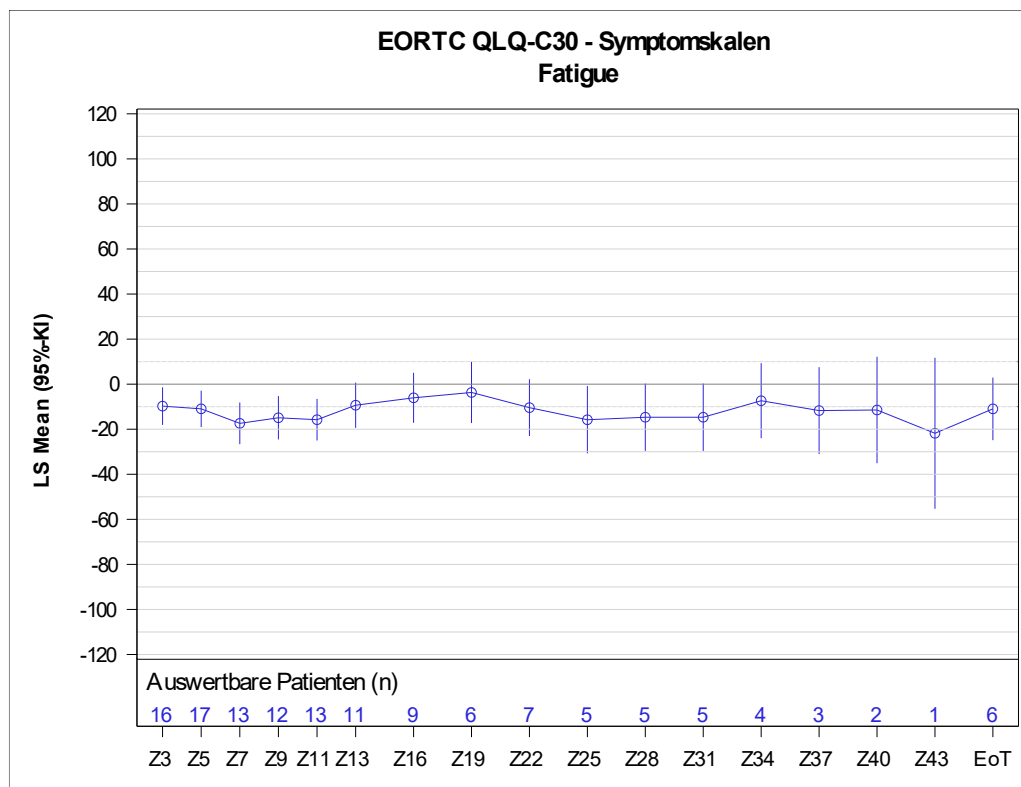
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfarm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfalp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 20: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (68,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (89,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [14,06; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

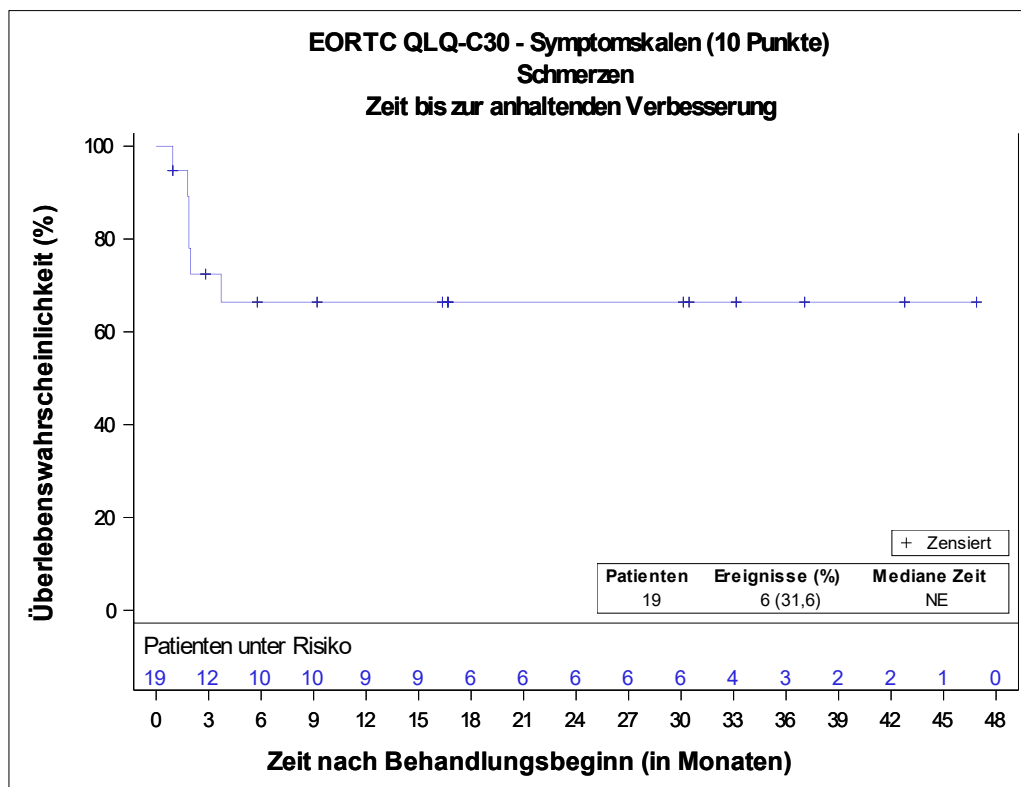
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdpa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 21: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

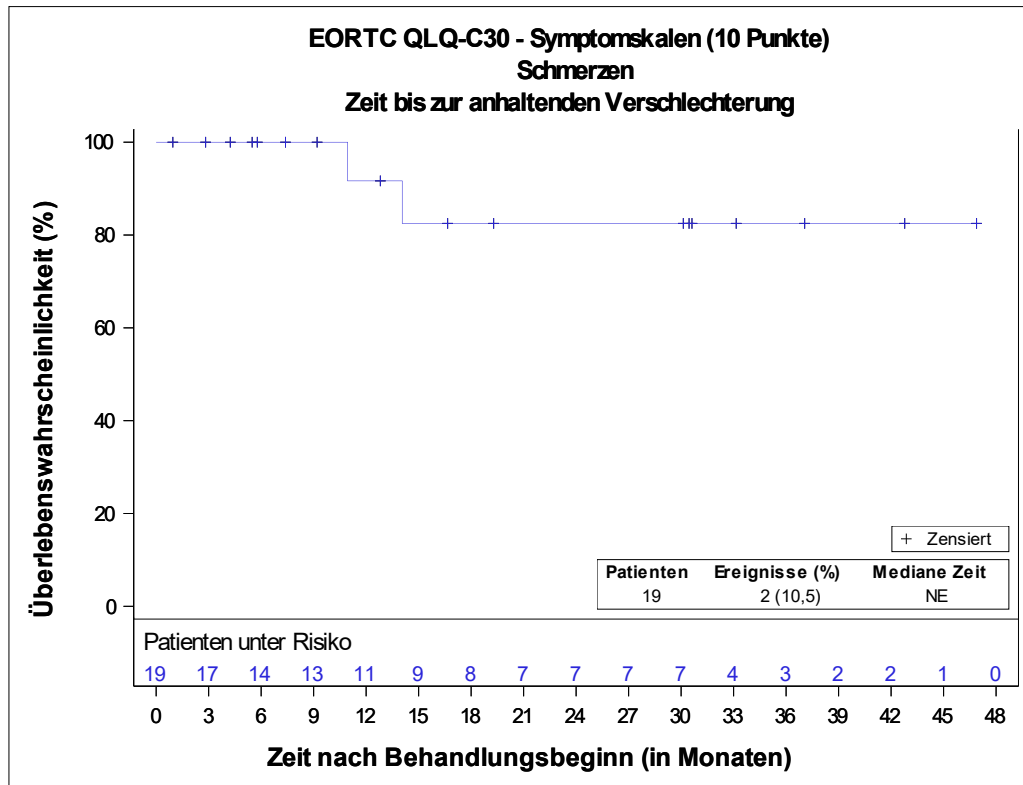
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdapa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 22: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_qlqstdbpa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 23: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schmerzen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (57,9)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (42,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,81; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (63,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	14,06 [5,78; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

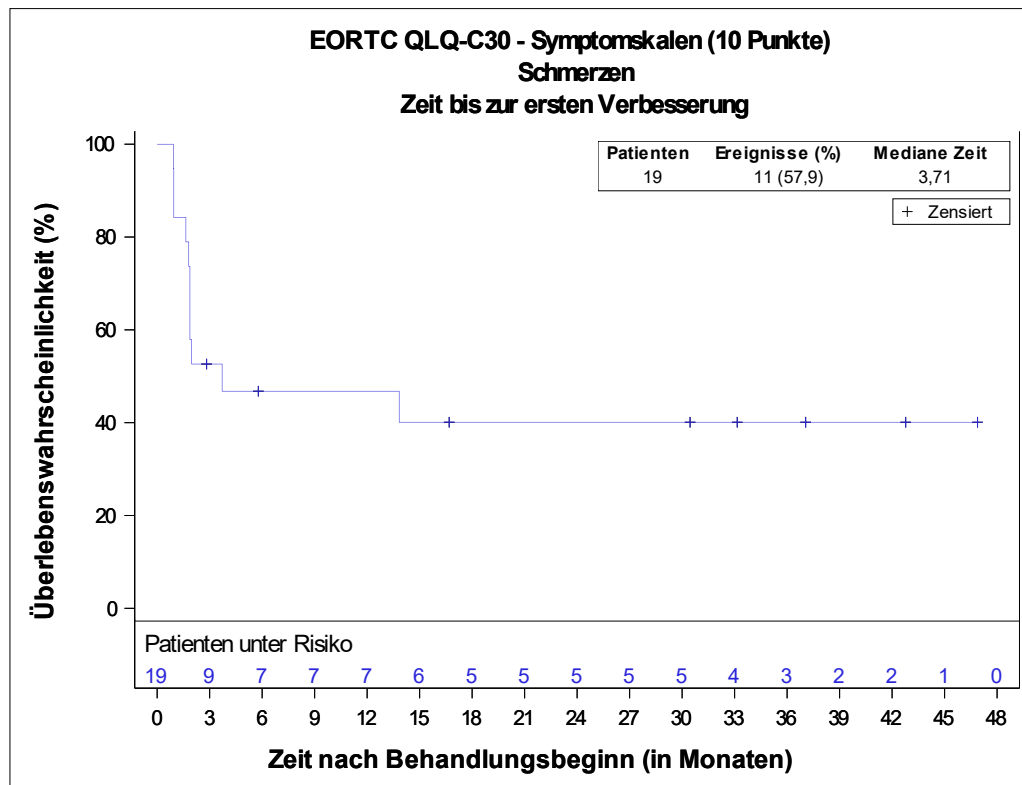
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfpa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 24: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

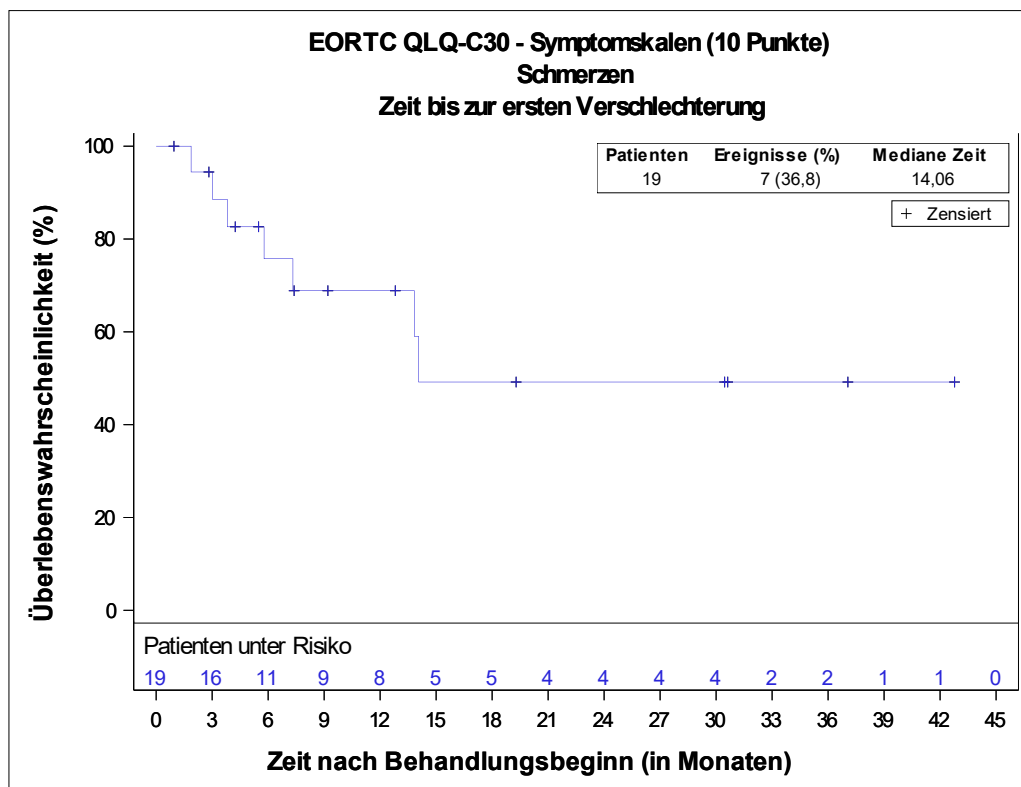
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfapa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 25: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbpa_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 26: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schmerzen			
Zyklus 3 Tag 1	7 (43,8)	7 (43,8)	2 (12,5)
Zyklus 5 Tag 1	9 (52,9)	6 (35,3)	2 (11,8)
Zyklus 7 Tag 1	7 (53,8)	4 (30,8)	2 (15,4)
Zyklus 9 Tag 1	5 (41,7)	6 (50,0)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	5 (38,5)	8 (61,5)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	2 (22,2)	3 (33,3)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

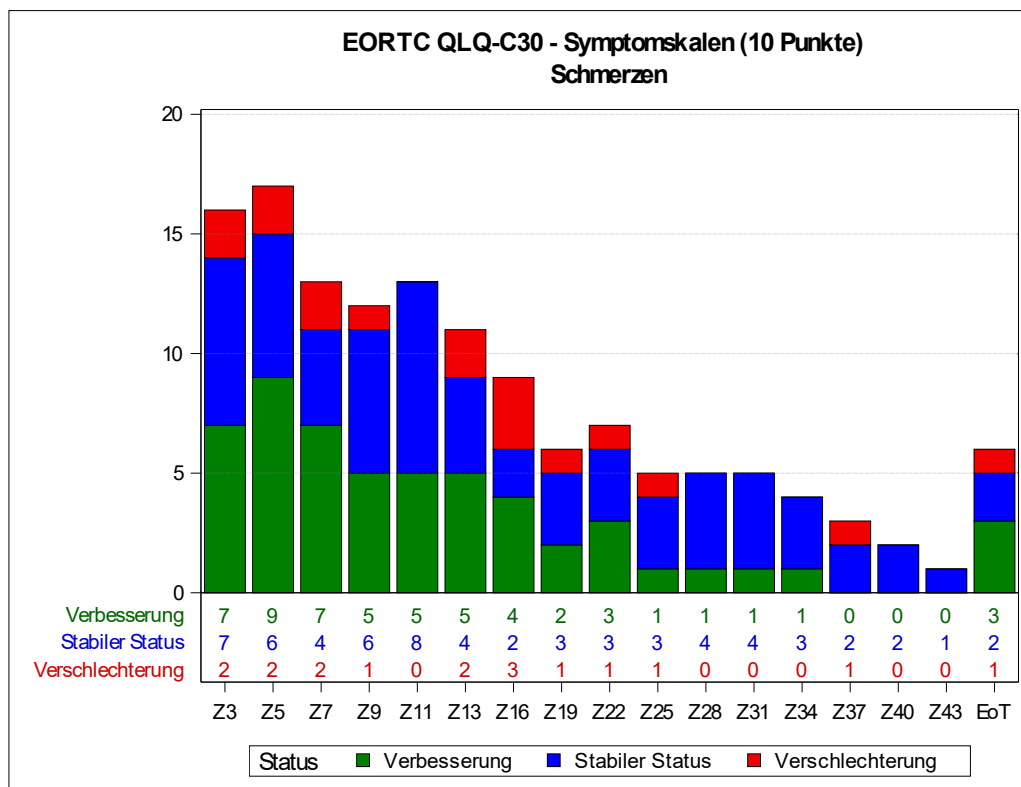
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqspa_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen (MID von 10 Punkte) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_qlqspabc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 28: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schmerzen	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	36,8 (36,25)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-9,81
[95%-KI] ^c	[-19,36, -0,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-14,49
[95%-KI] ^c	[-23,71, -5,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-13,90
[95%-KI] ^c	[-24,46, -3,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-19,49
[95%-KI] ^c	[-30,46, -8,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-16,71
[95%-KI] ^c	[-27,25, -6,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-12,52
[95%-KI] ^c	[-23,99, -1,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-6,08
[95%-KI] ^c	[-18,75, 6,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-3,68
[95%-KI] ^c	[-19,20, 11,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-12,63
[95%-KI] ^c	[-26,99, 1,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-10,37
[95%-KI] ^c	[-27,48, 6,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-17,03
[95%-KI] ^c	[-34,14, 0,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-20,37
[95%-KI] ^c	[-37,48, -3,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-17,21
[95%-KI] ^c	[-36,29, 1,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-10,77
[95%-KI] ^c	[-32,93, 11,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,32
[95%-KI] ^c	[-43,37, 10,73]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-16,32
[95%-KI] ^c	[-54,45, 21,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-3,81
[95%-KI] ^c	[-19,71, 12,10]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

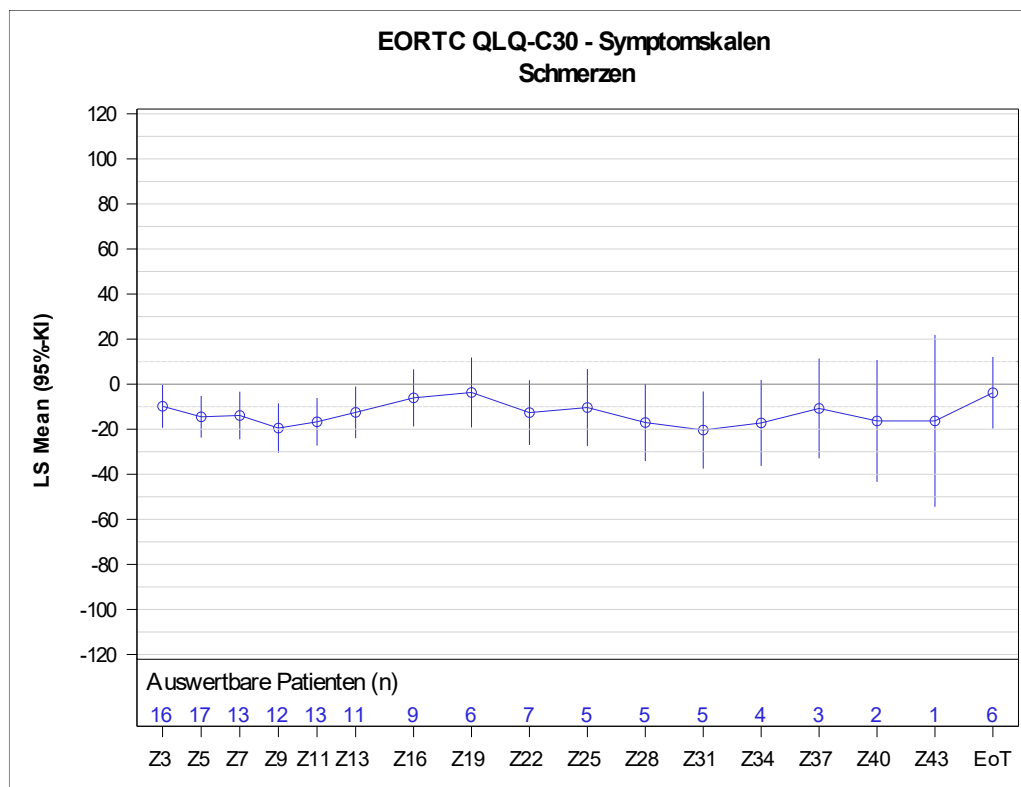
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsparm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 29: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqspalp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 30: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (63,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	19 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

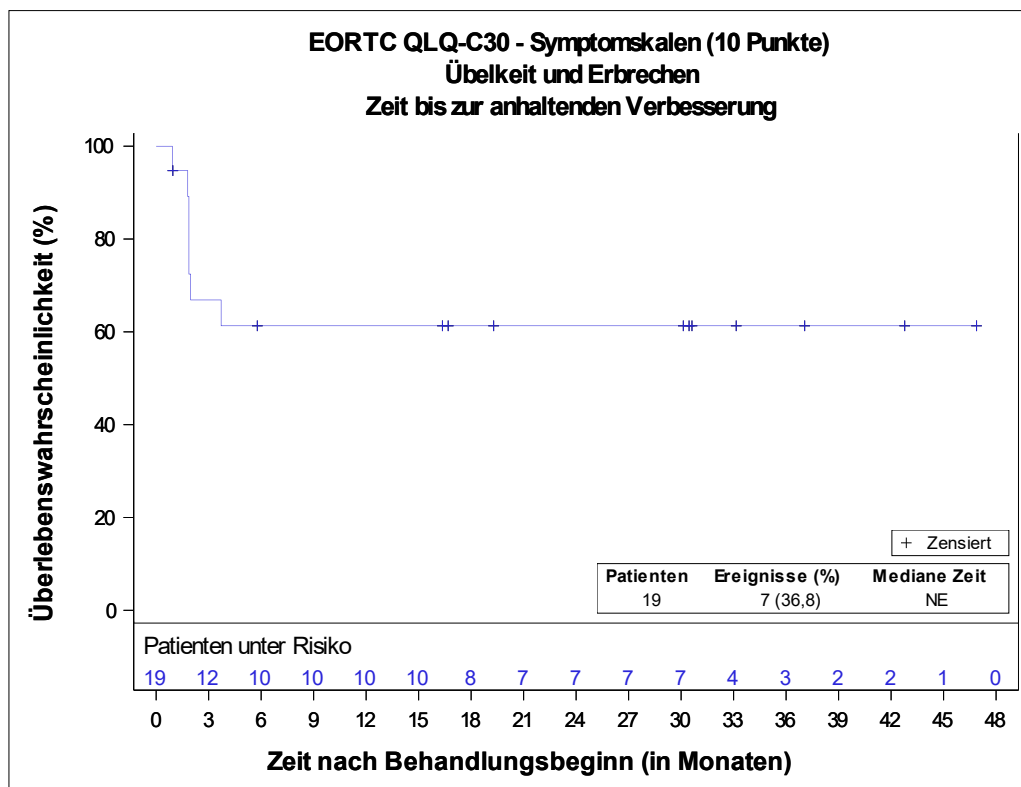
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdnv_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 31: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

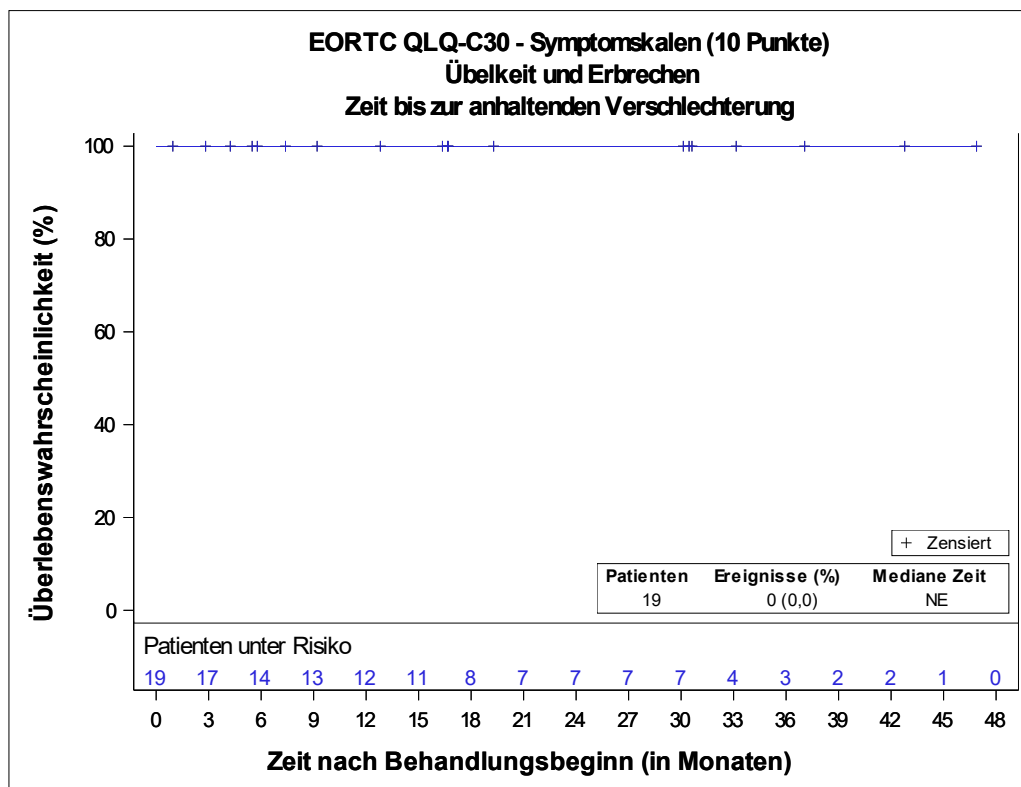
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdanv_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 32: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbnv_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 33: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Übelkeit und Erbrechen	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (47,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,58 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (68,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	24,87 [11,01; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

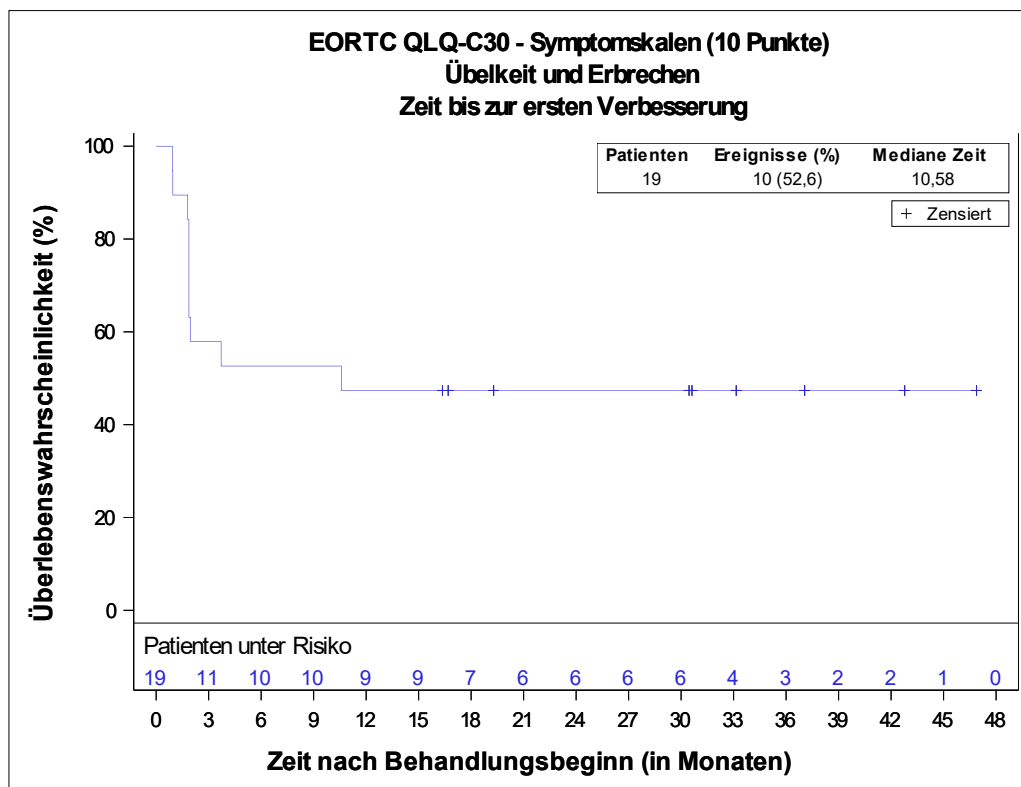
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfiv_10p_tasgoth_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 34: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

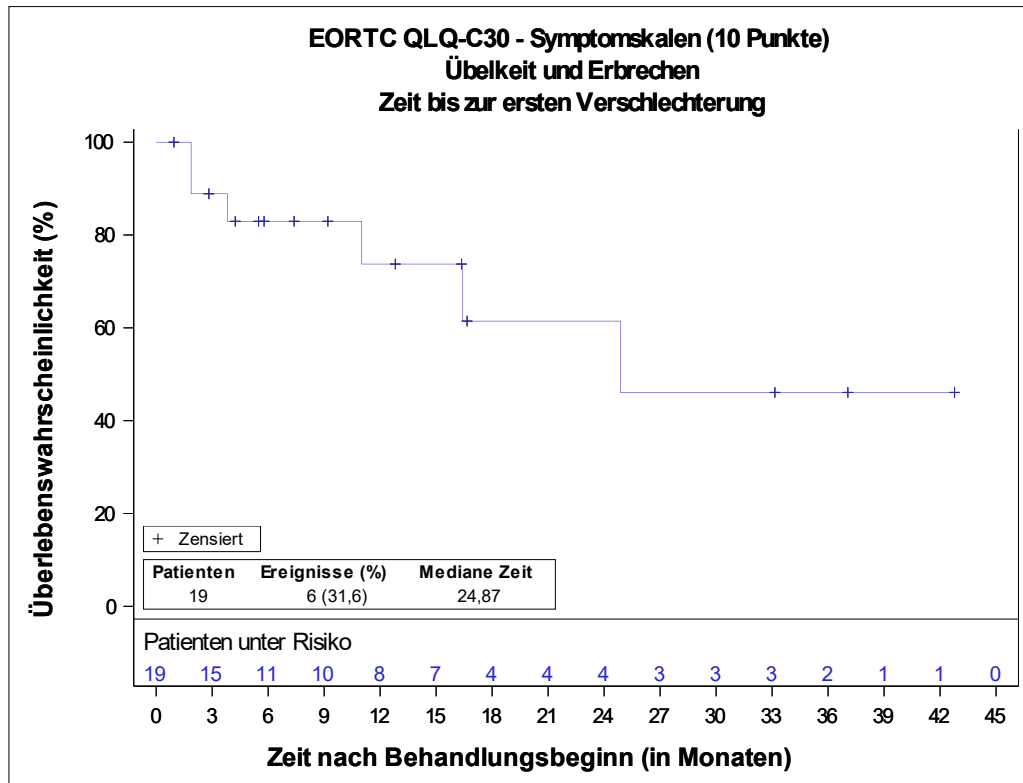
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfanv_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 35: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbnv_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 36: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Übelkeit und Erbrechen			
Zyklus 3 Tag 1	6 (37,5)	9 (56,3)	1 (6,3)
Zyklus 5 Tag 1	6 (35,3)	10 (58,8)	1 (5,9)
Zyklus 7 Tag 1	4 (30,8)	9 (69,2)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (25,0)	9 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	4 (30,8)	9 (69,2)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	0 (0,0)	7 (100,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

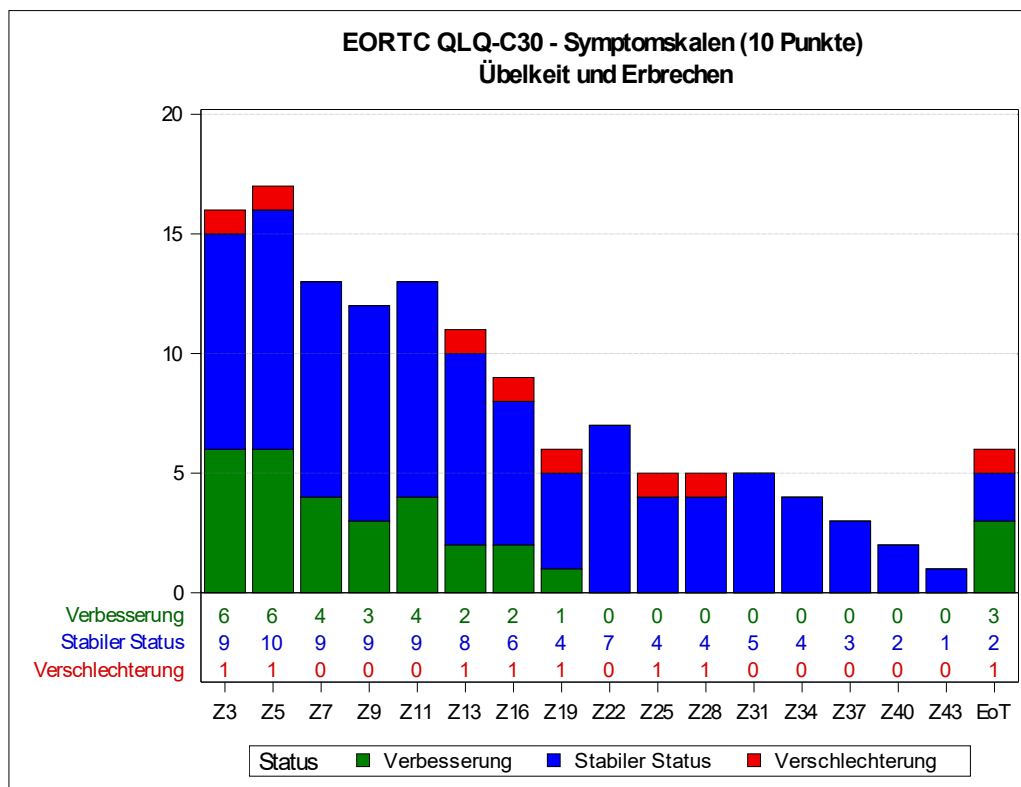
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnv_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 37: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvbc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 38: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	18,4 (22,84)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-9,09
[95%-KI] ^c	[-12,63, -5,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-7,23
[95%-KI] ^c	[-10,68, -3,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-9,87
[95%-KI] ^c	[-13,81, -5,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-9,79
[95%-KI] ^c	[-13,88, -5,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-11,21
[95%-KI] ^c	[-15,14, -7,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-6,68
[95%-KI] ^c	[-10,94, -2,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-5,76
[95%-KI] ^c	[-10,49, -1,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,54
[95%-KI] ^c	[-14,32, -2,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-8,98
[95%-KI] ^c	[-14,35, -3,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,06
[95%-KI] ^c	[-14,43, -1,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-8,06
[95%-KI] ^c	[-14,43, -1,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-11,40
[95%-KI] ^c	[-17,76, -5,03]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-11,40
[95%-KI] ^c	[-18,50, -4,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-11,40
[95%-KI] ^c	[-19,59, -3,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-11,40
[95%-KI] ^c	[-21,42, -1,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-11,40
[95%-KI] ^c	[-25,56, 2,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,15
[95%-KI] ^c	[-5,74, 6,05]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

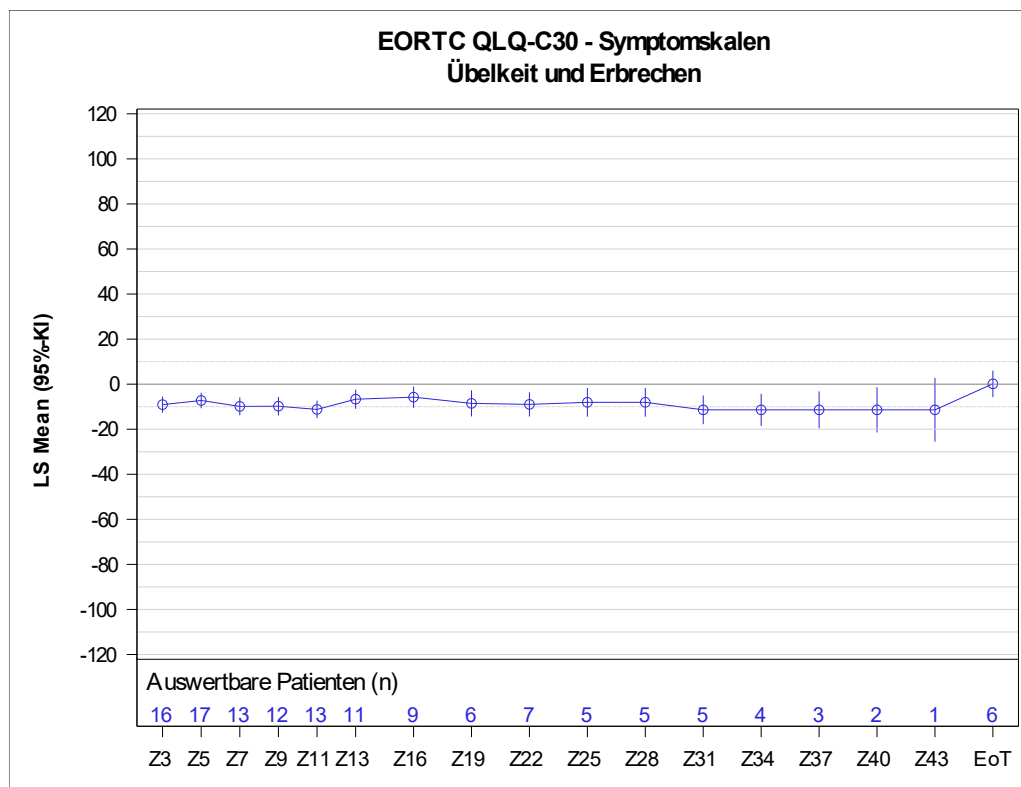
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsnvrm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 39: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsnvlp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 40: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (84,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (89,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	40,02 [27,63; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

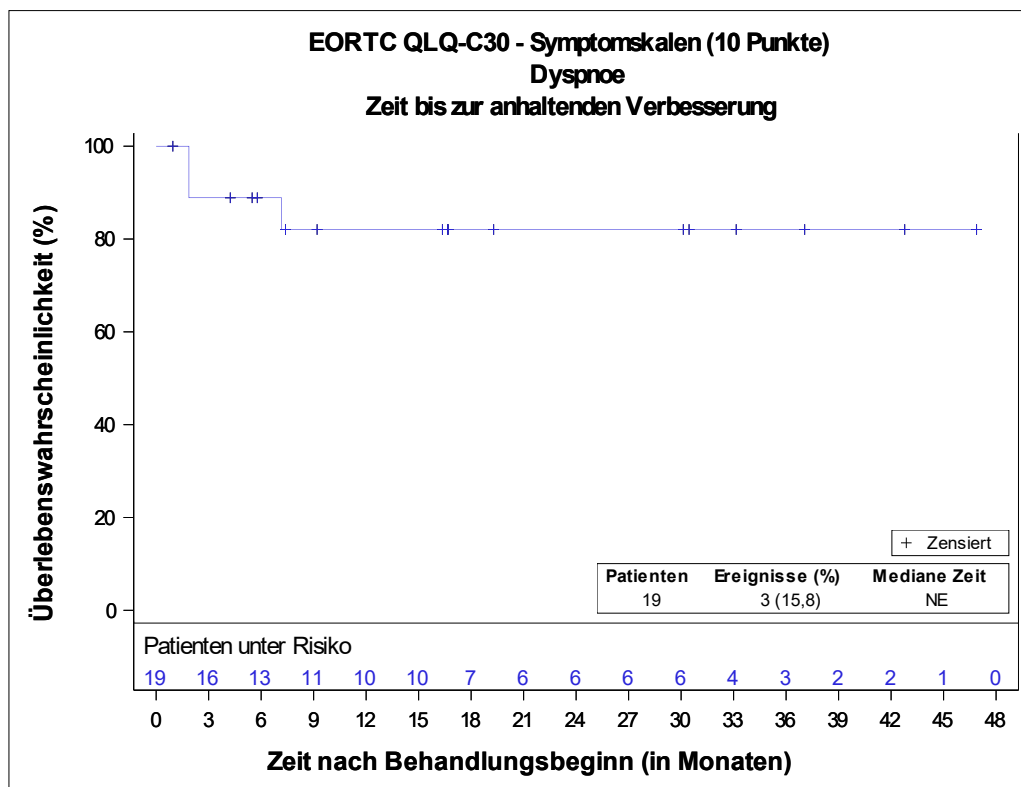
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddy_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 41: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

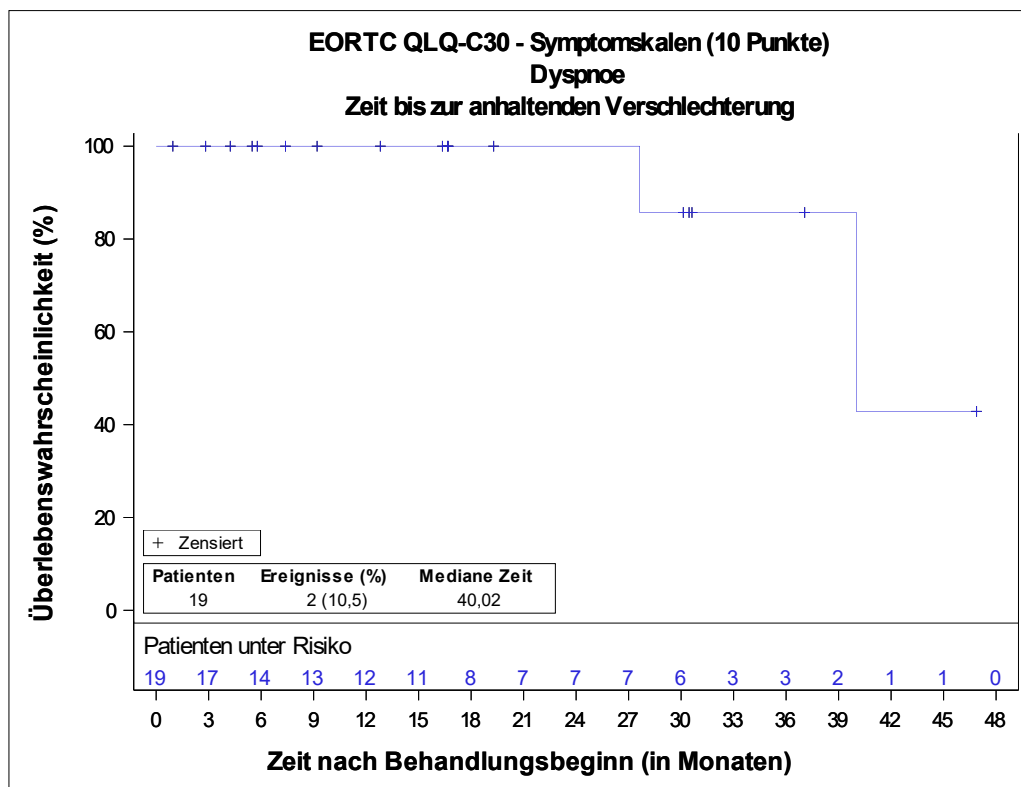
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdady_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 42: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbdy_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 43: Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe (MID von 10 Punkten) gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Dyspnoe	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (68,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (47,4)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (52,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,38 [13,67; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

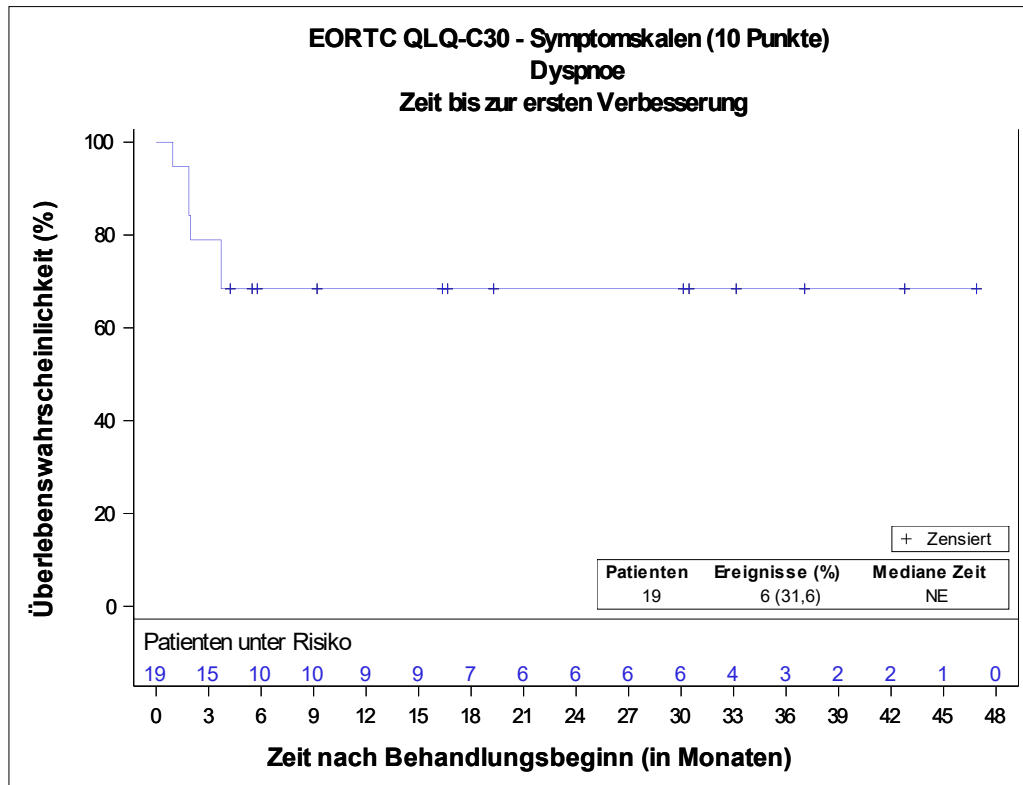
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdy_10p_tasgoth_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 44: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

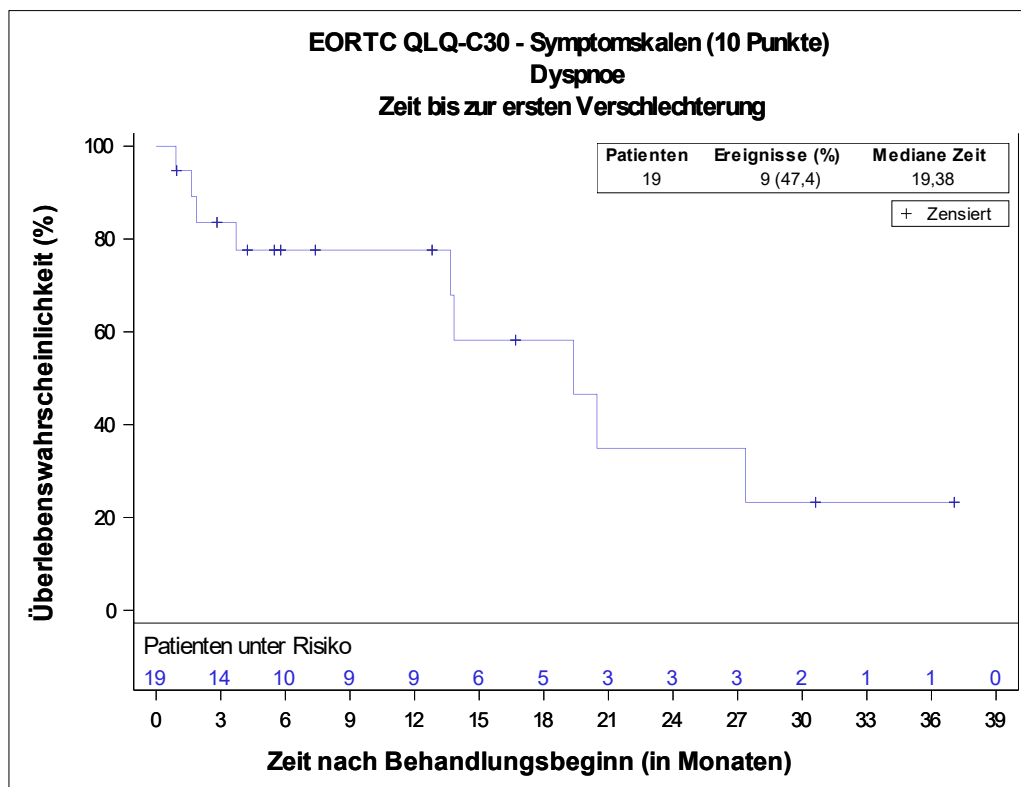
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfady_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 45: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdy_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 46: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Dyspnoe			
Zyklus 3 Tag 1	3 (18,8)	10 (62,5)	3 (18,8)
Zyklus 5 Tag 1	3 (17,6)	12 (70,6)	2 (11,8)
Zyklus 7 Tag 1	1 (7,7)	12 (92,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	3 (25,0)	8 (66,7)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	2 (15,4)	10 (76,9)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	1 (14,3)	5 (71,4)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

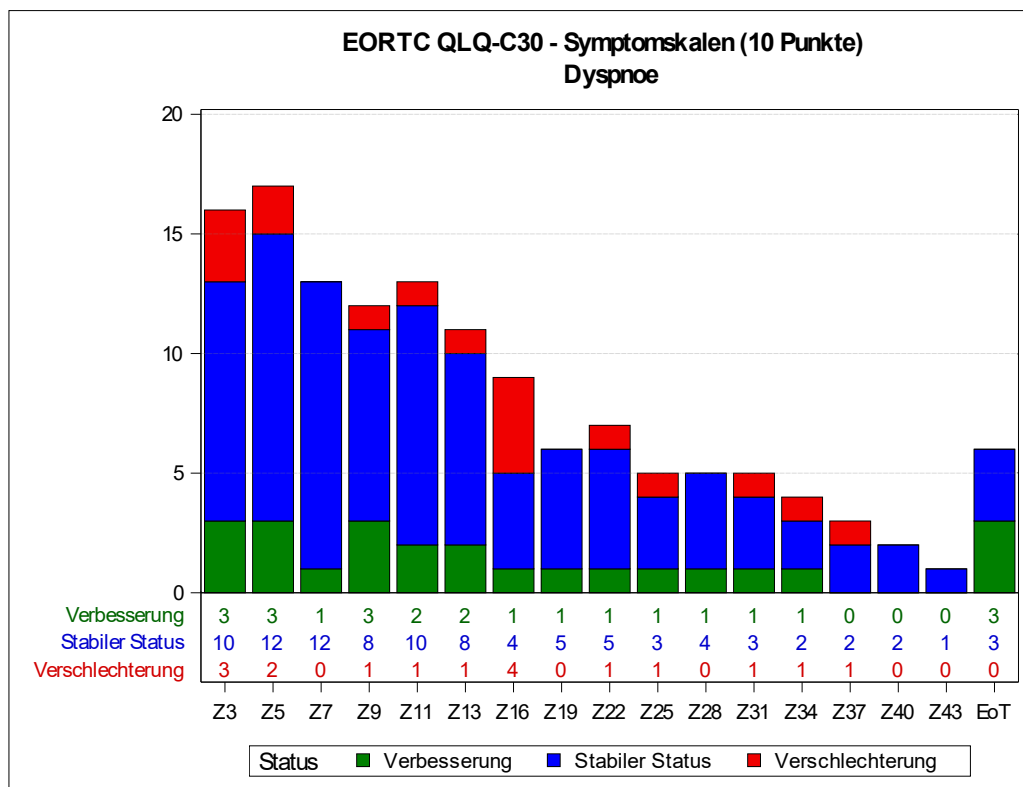
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsd_y_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 47: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsybc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 48: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Dyspnoe	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	19,3 (25,62)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	0,60
[95%-KI] ^c	[-7,69, 8,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-1,71
[95%-KI] ^c	[-9,75, 6,34]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-1,65
[95%-KI] ^c	[-10,85, 7,55]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-4,13
[95%-KI] ^c	[-13,71, 5,46]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-2,67
[95%-KI] ^c	[-11,87, 6,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-2,21
[95%-KI] ^c	[-12,21, 7,79]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	11,80
[95%-KI] ^c	[0,75, 22,85]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-4,13
[95%-KI] ^c	[-17,67, 9,42]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-3,32
[95%-KI] ^c	[-15,91, 9,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,56
[95%-KI] ^c	[-17,42, 12,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-9,23
[95%-KI] ^c	[-24,08, 5,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-2,56
[95%-KI] ^c	[-17,42, 12,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-1,90
[95%-KI] ^c	[-18,49, 14,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	5,89
[95%-KI] ^c	[-13,34, 25,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,22
[95%-KI] ^c	[-28,74, 18,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-5,22
[95%-KI] ^c	[-38,43, 27,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-10,80
[95%-KI] ^c	[-24,50, 2,89]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

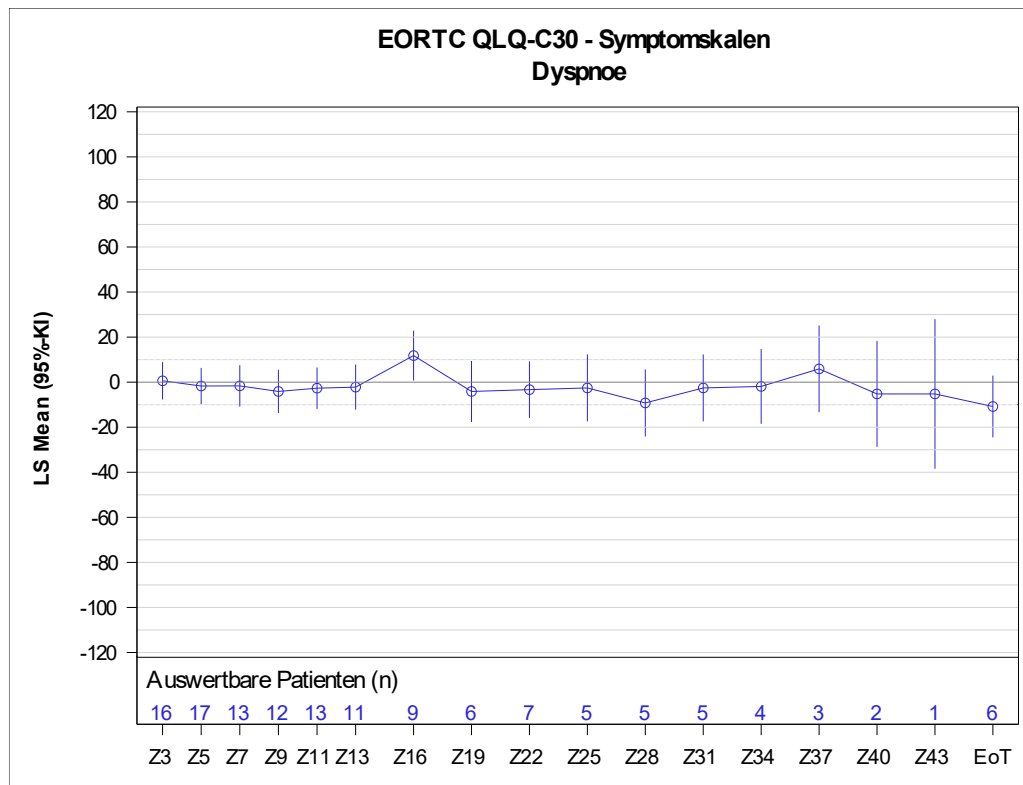
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdymr_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 49: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdylp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

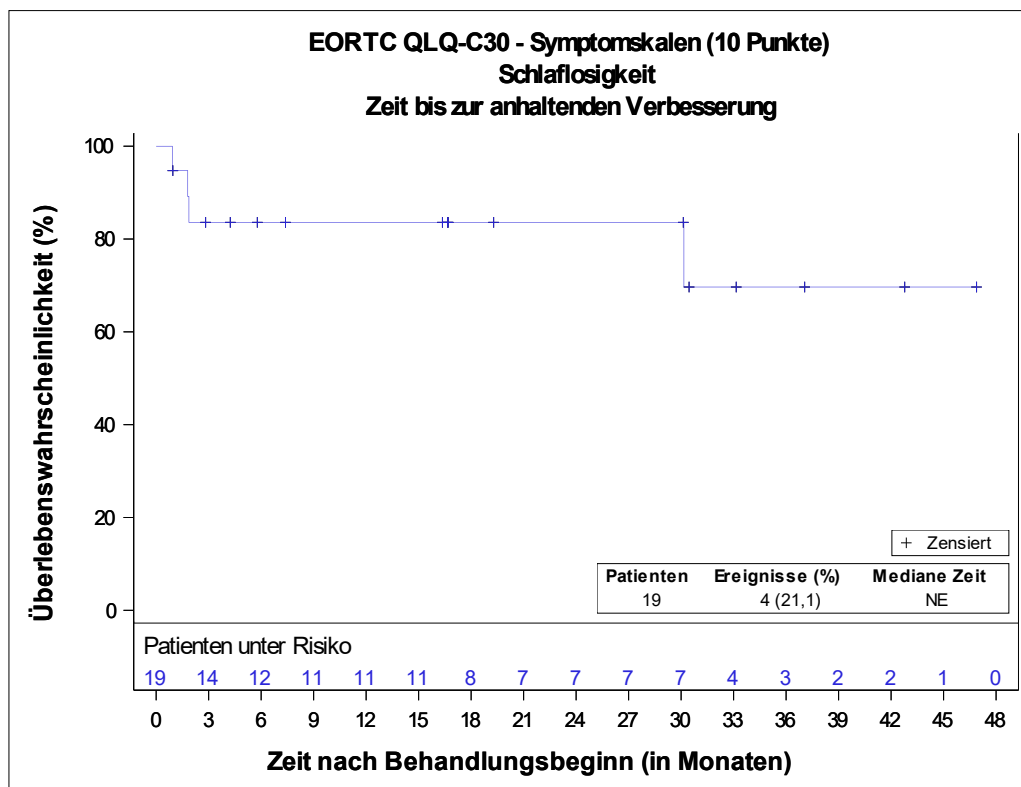
25MAY2023 / 04:19

Tabelle 50: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (21,1)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (78,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [30,16; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (89,5)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdsl_10p_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 51: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_qlqc30km_tasg.sas

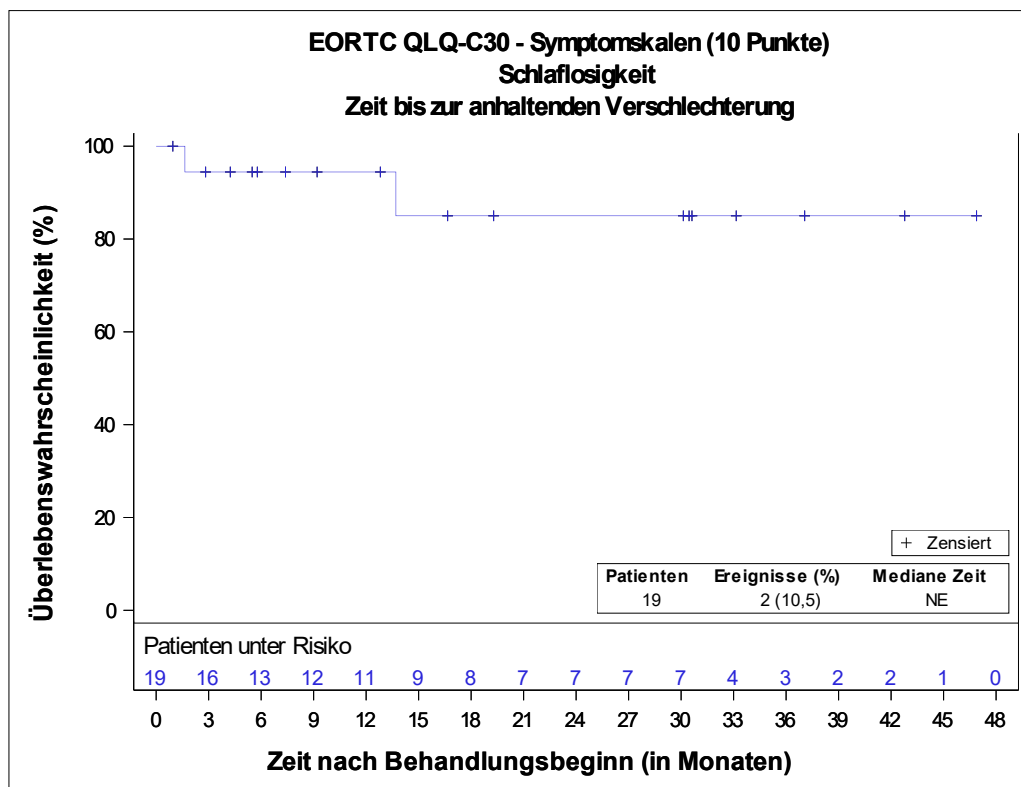
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_qlqstdasl_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 52: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbsl_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 53: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Schlaflosigkeit	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (47,4)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (52,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,84 [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (63,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	19,38 [4,24; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

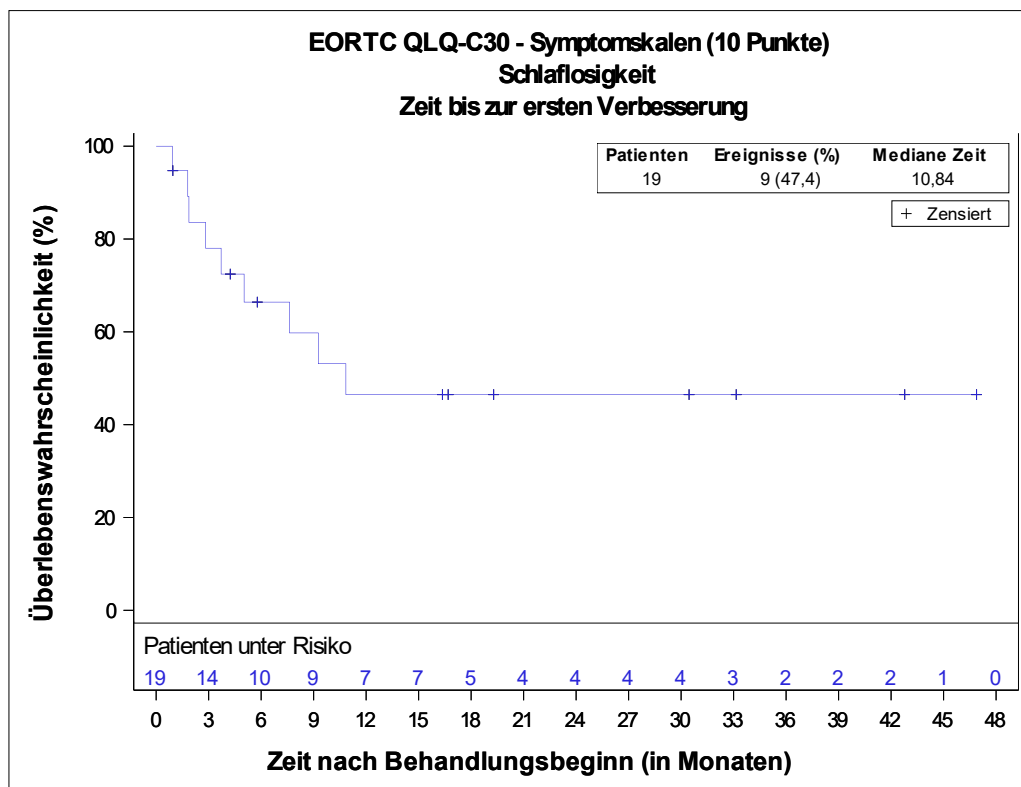
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfs1_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 54: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

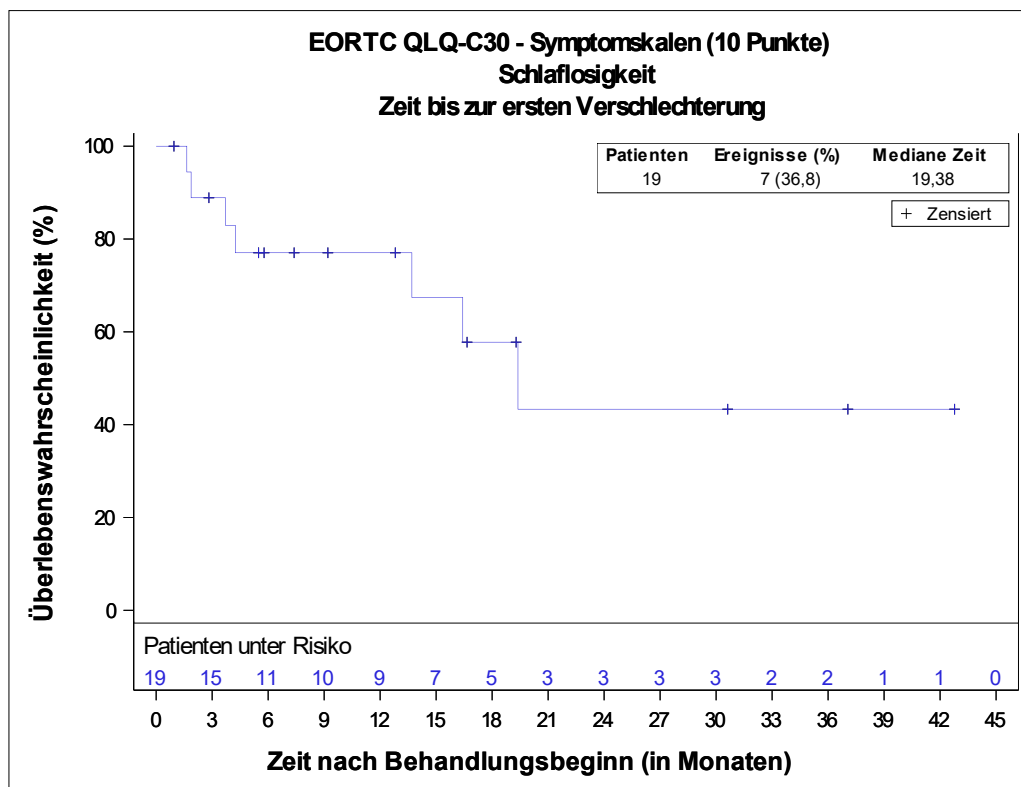
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfasl_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 55: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbsl_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 56: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Schlaflosigkeit			
Zyklus 3 Tag 1	3 (18,8)	11 (68,8)	2 (12,5)
Zyklus 5 Tag 1	5 (29,4)	9 (52,9)	3 (17,6)
Zyklus 7 Tag 1	3 (23,1)	9 (69,2)	1 (7,7)
Zyklus 9 Tag 1	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)
Zyklus 13 Tag 1	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	0 (0,0)	5 (83,3)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

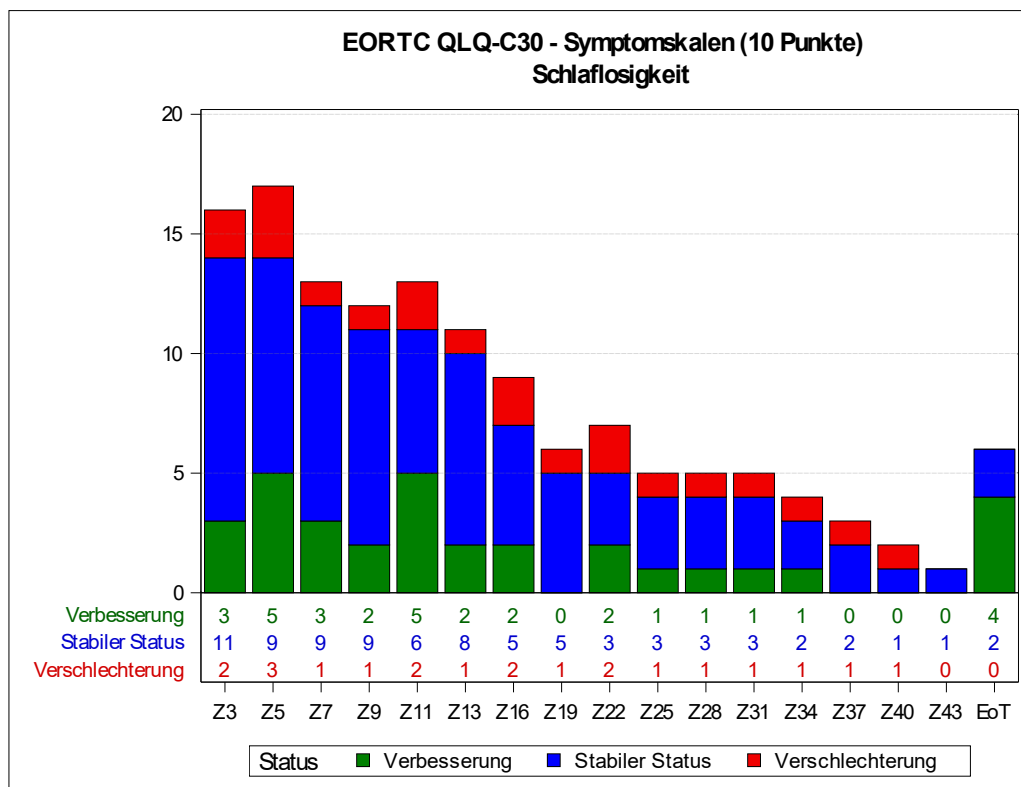
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqssl_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 57: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsslb_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 58: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	29,8 (33,14)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-1,63
[95%-KI] ^c	[-12,35, 9,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-5,08
[95%-KI] ^c	[-15,49, 5,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-7,03
[95%-KI] ^c	[-18,93, 4,88]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-2,59
[95%-KI] ^c	[-14,97, 9,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-12,75
[95%-KI] ^c	[-24,63, -0,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-7,14
[95%-KI] ^c	[-20,06, 5,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-1,32
[95%-KI] ^c	[-15,64, 13,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,10
[95%-KI] ^c	[-12,39, 22,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-5,35
[95%-KI] ^c	[-21,59, 10,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-5,93
[95%-KI] ^c	[-25,14, 13,27]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,73
[95%-KI] ^c	[-18,47, 19,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	0,73
[95%-KI] ^c	[-18,47, 19,94]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	4,45
[95%-KI] ^c	[-16,99, 25,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	3,81
[95%-KI] ^c	[-20,98, 28,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	12,79
[95%-KI] ^c	[-17,52, 43,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-14,15
[95%-KI] ^c	[-57,11, 28,81]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,98
[95%-KI] ^c	[-26,72, 8,75]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

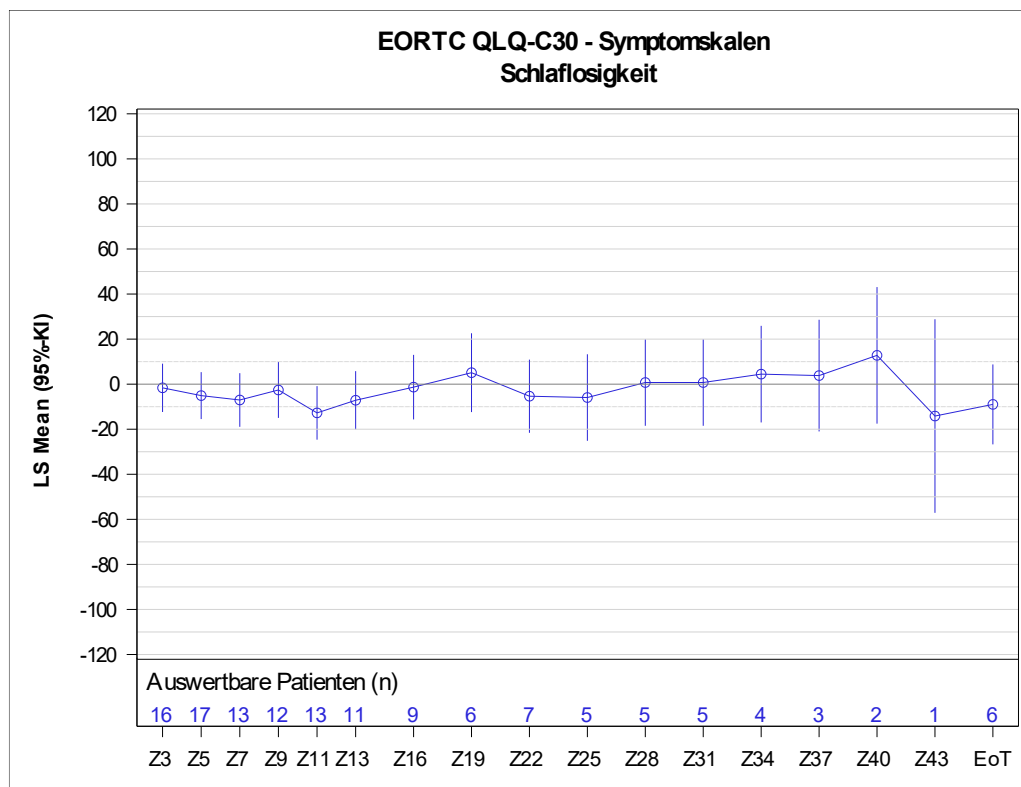
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsslrn_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 59: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqssllp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 60: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (42,1)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (57,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,97; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	19 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

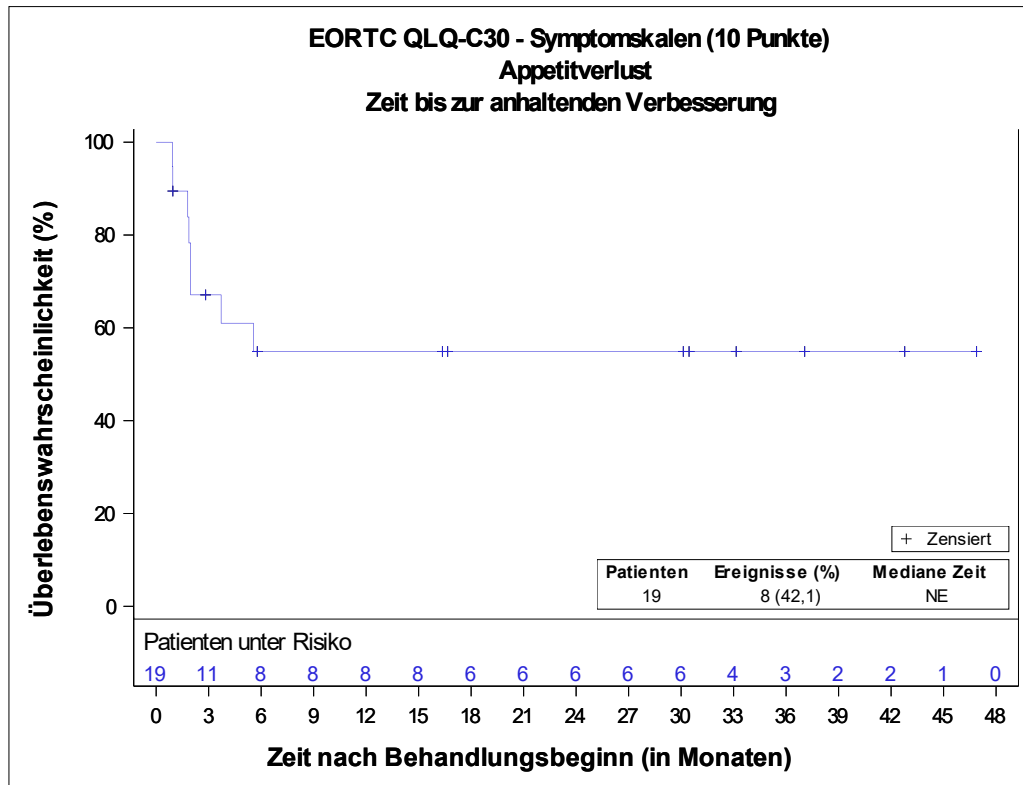
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdap_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 61: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

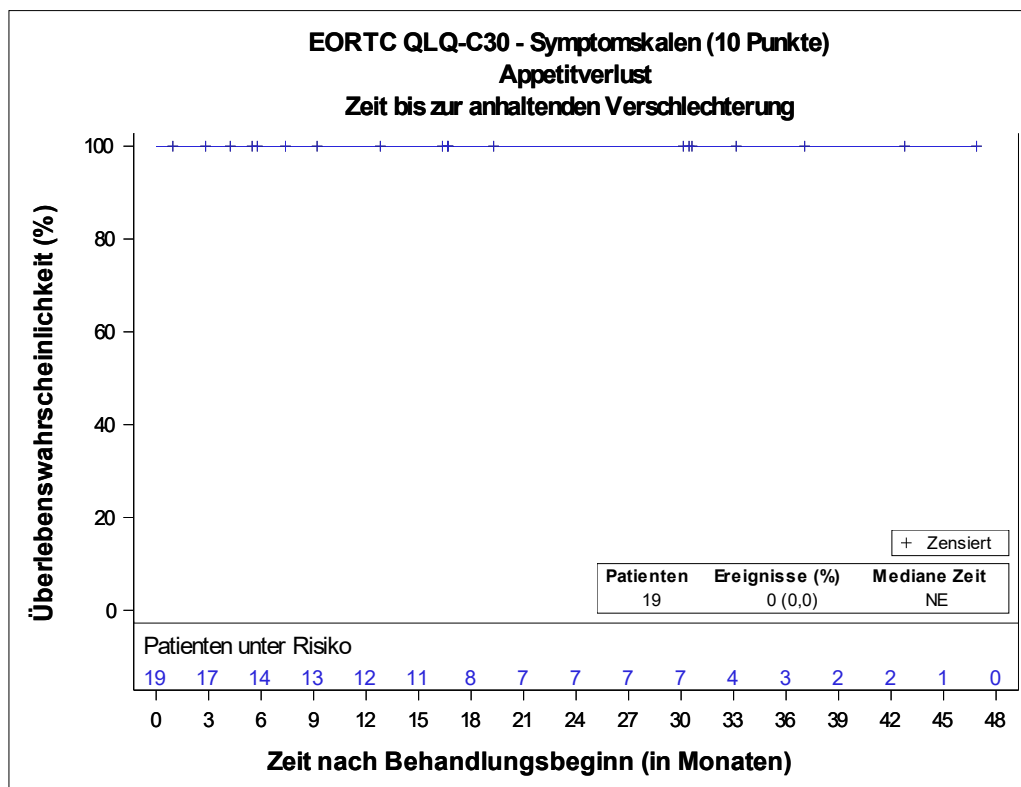
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaap_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 62: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdbap_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 63: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Appetitverlust	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (63,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (36,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (26,3)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (73,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [7,39; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

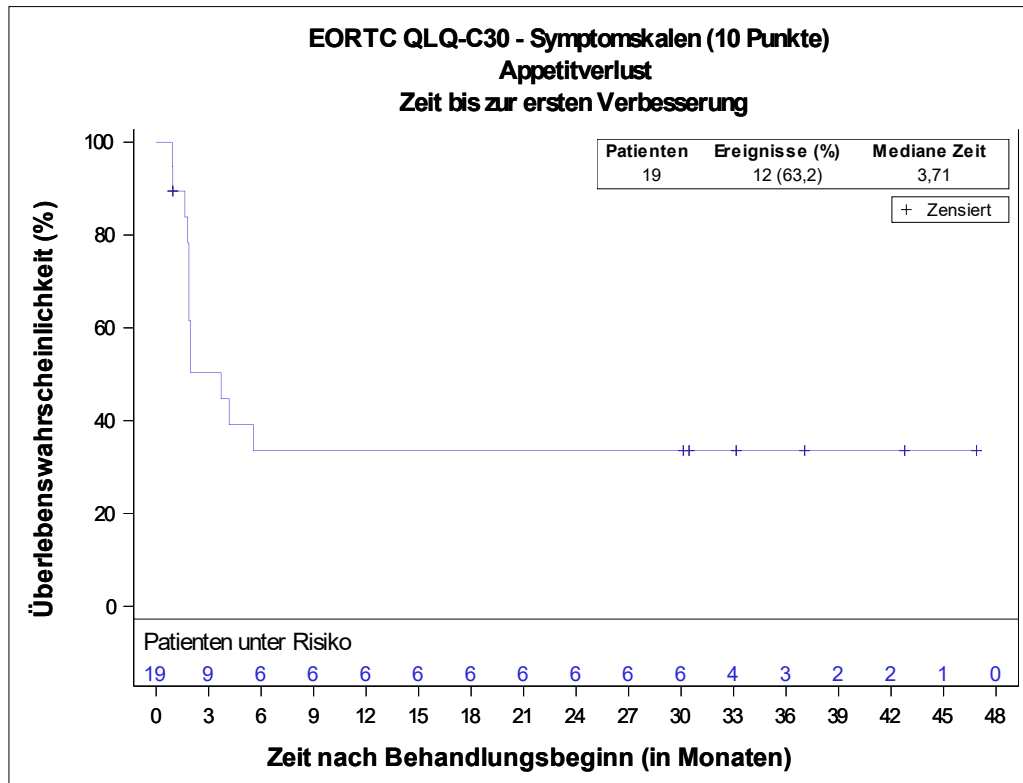
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsttfap_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 64: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

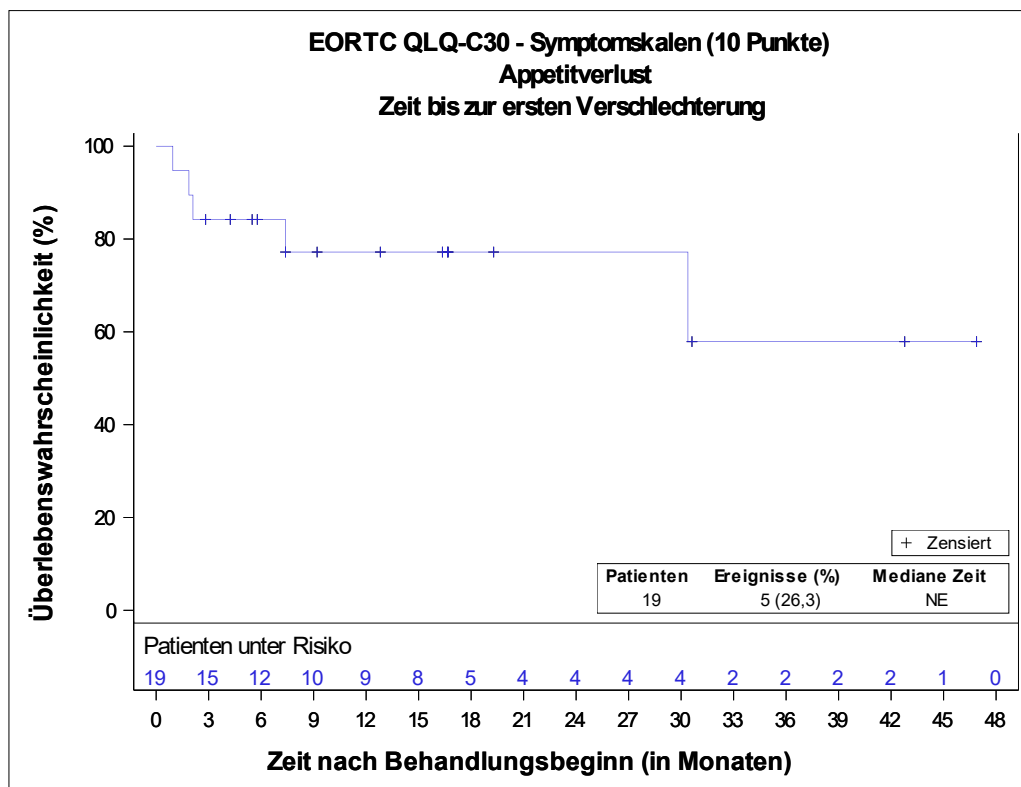
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstftaap_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 65: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbap_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 66: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Appetitverlust			
Zyklus 3 Tag 1	9 (56,3)	6 (37,5)	1 (6,3)
Zyklus 5 Tag 1	10 (58,8)	6 (35,3)	1 (5,9)
Zyklus 7 Tag 1	8 (61,5)	5 (38,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (50,0)	5 (41,7)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	6 (66,7)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

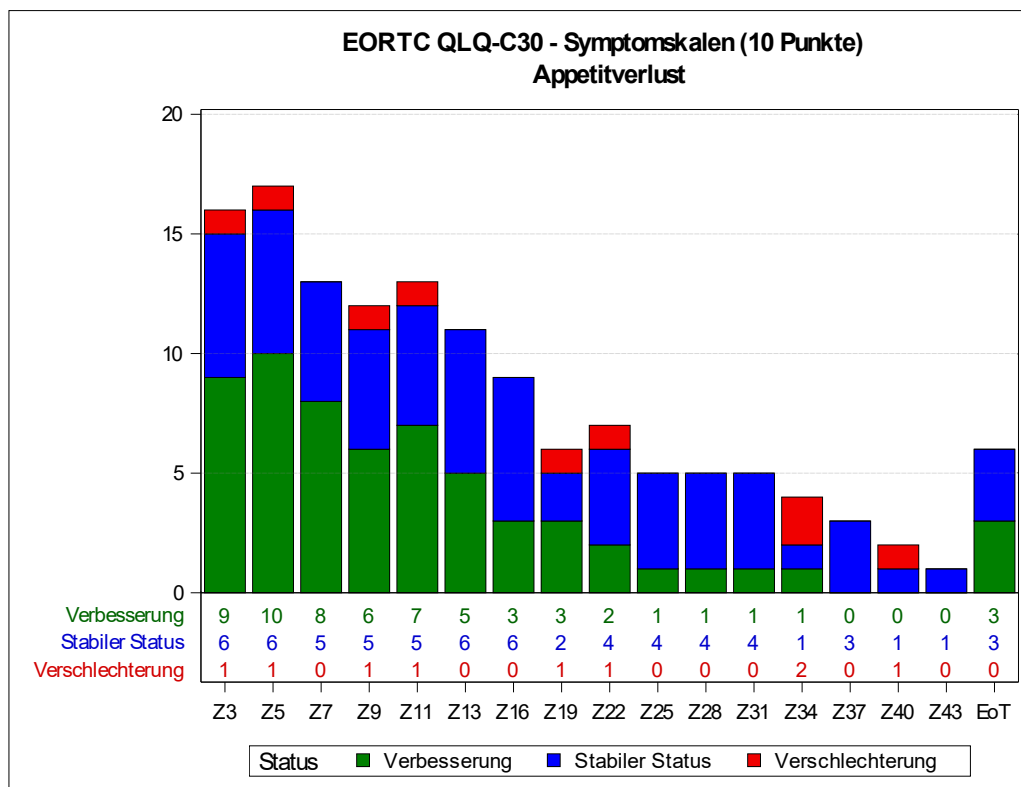
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsap_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 67: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsapbc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 68: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Appetitverlust	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	38,6 (33,82)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-20,73
[95%-KI] ^c	[-29,92, -11,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-20,81
[95%-KI] ^c	[-29,71, -11,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-30,76
[95%-KI] ^c	[-40,94, -20,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-23,92
[95%-KI] ^c	[-34,49, -13,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-21,84
[95%-KI] ^c	[-31,99, -11,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-20,33
[95%-KI] ^c	[-31,36, -9,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-14,44
[95%-KI] ^c	[-26,64, -2,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-13,48
[95%-KI] ^c	[-28,43, 1,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-20,81
[95%-KI] ^c	[-34,72, -6,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-25,34
[95%-KI] ^c	[-41,79, -8,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-18,67
[95%-KI] ^c	[-35,12, -2,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-25,34
[95%-KI] ^c	[-41,79, -8,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-9,47
[95%-KI] ^c	[-27,82, 8,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-22,14
[95%-KI] ^c	[-43,47, -0,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-5,47
[95%-KI] ^c	[-31,52, 20,58]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-22,14
[95%-KI] ^c	[-58,86, 14,59]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-7,70
[95%-KI] ^c	[-22,88, 7,47]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

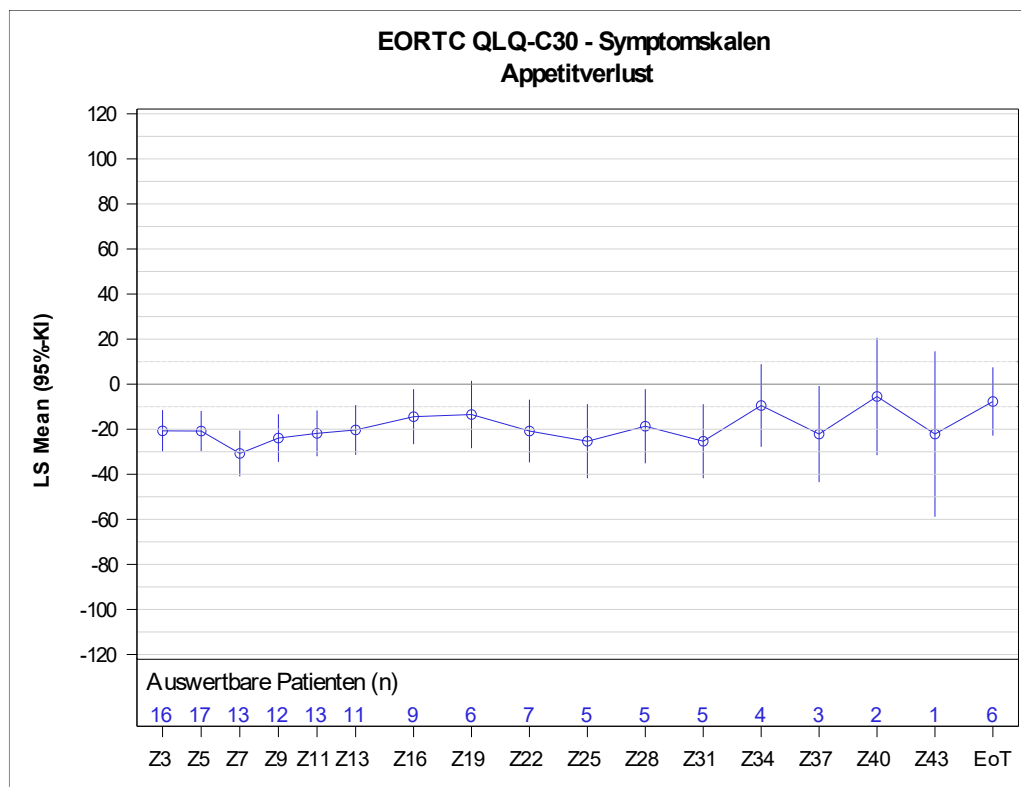
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsaprm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 69: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsaplp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 70: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (68,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (5,3)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (94,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

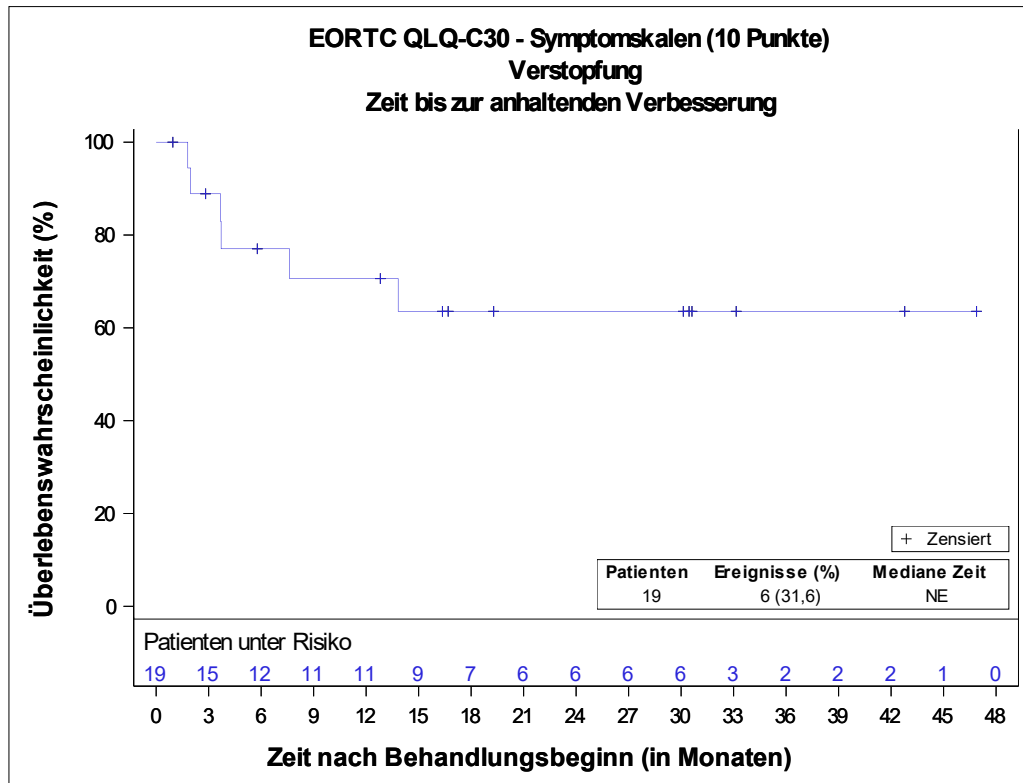
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstdco_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 71: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

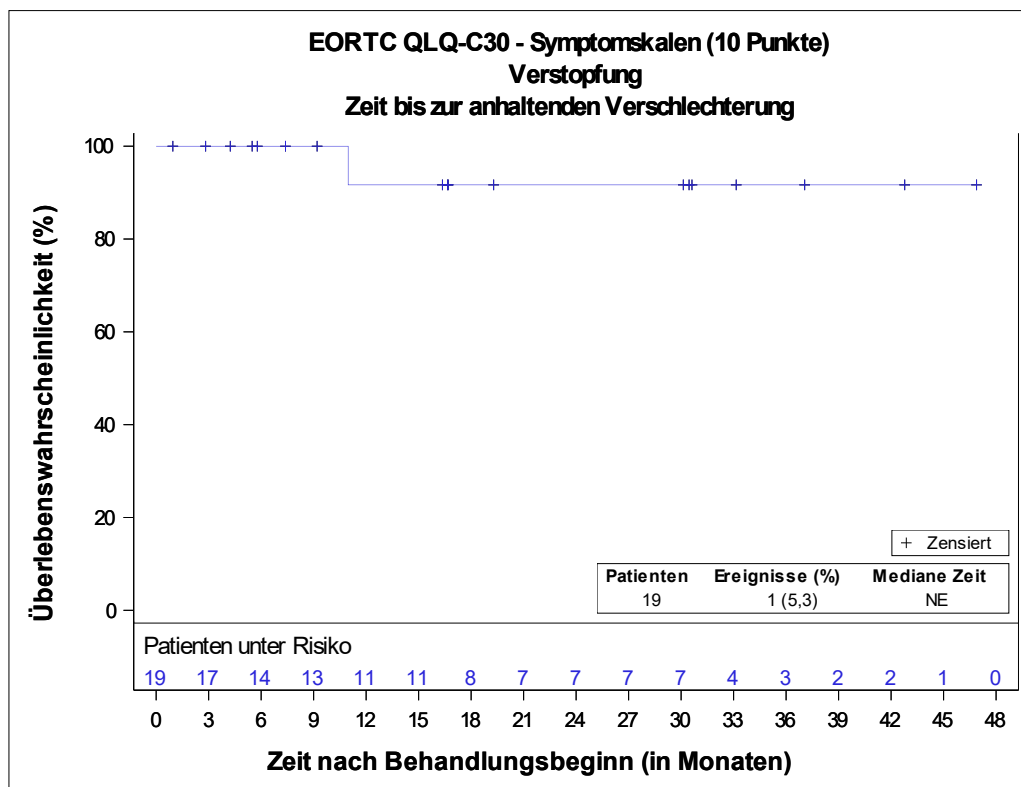
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstdaco_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_qlqstdbco_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

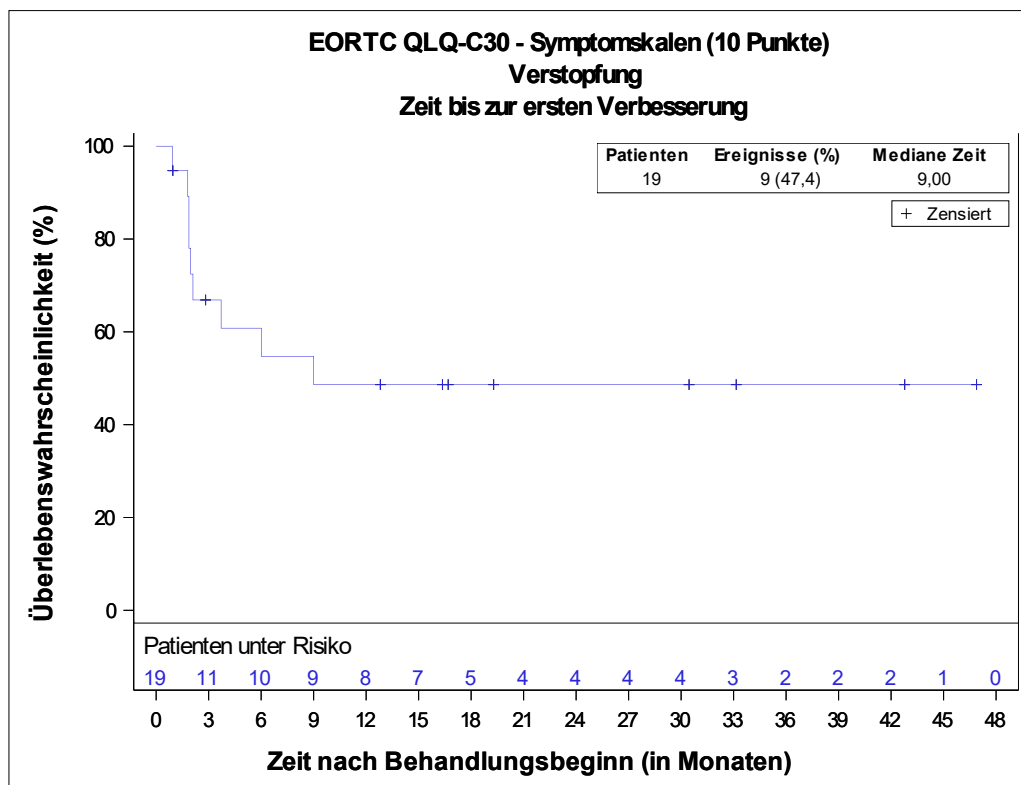
25MAY2023 / 04:02

Tabelle 73: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Verstopfung	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (47,4)
Zensierte Patienten, n (%)	10 (52,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	9,00 [1,97; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (31,6)
Zensierte Patienten, n (%)	13 (68,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfco_10p_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 74: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

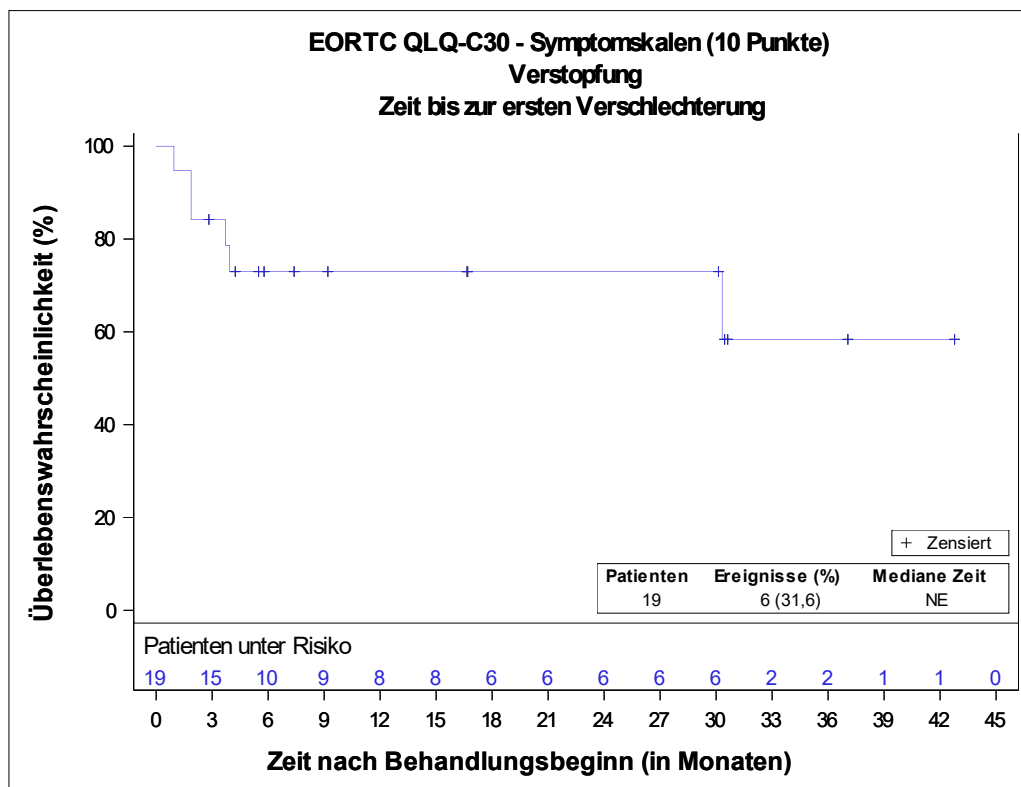
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfaco_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 75: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbc0_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 76: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Verstopfung			
Zyklus 3 Tag 1	5 (31,3)	9 (56,3)	2 (12,5)
Zyklus 5 Tag 1	6 (35,3)	8 (47,1)	3 (17,6)
Zyklus 7 Tag 1	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)
Zyklus 9 Tag 1	3 (25,0)	8 (66,7)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	4 (30,8)	8 (61,5)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	3 (27,3)	6 (54,5)	2 (18,2)
Zyklus 16 Tag 1	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

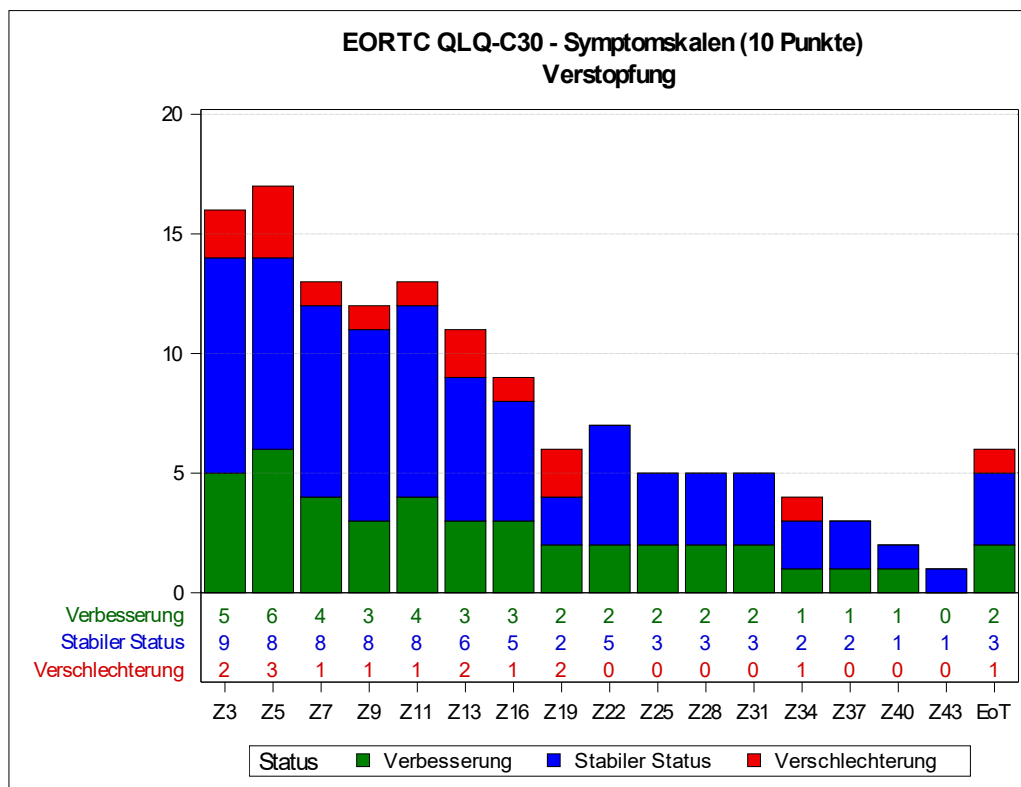
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsc0_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 77: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_qlqscobc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 78: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Verstopfung	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	22,8 (27,34)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	-3,00
[95%-KI] ^c	[-11,66, 5,66]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-3,56
[95%-KI] ^c	[-11,95, 4,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-8,57
[95%-KI] ^c	[-18,16, 1,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-8,24
[95%-KI] ^c	[-18,21, 1,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-10,51
[95%-KI] ^c	[-20,11, -0,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-6,38
[95%-KI] ^c	[-16,82, 4,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	-11,53
[95%-KI] ^c	[-23,07, 0,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,09
[95%-KI] ^c	[-14,01, 14,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-11,24
[95%-KI] ^c	[-24,30, 1,83]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,77
[95%-KI] ^c	[-31,23, -0,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,77
[95%-KI] ^c	[-31,23, -0,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-15,77
[95%-KI] ^c	[-31,23, -0,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	0,09
[95%-KI] ^c	[-17,18, 17,37]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-15,23
[95%-KI] ^c	[-35,20, 4,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-16,57
[95%-KI] ^c	[-41,01, 7,86]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-12,54
[95%-KI] ^c	[-47,18, 22,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	11,38
[95%-KI] ^c	[-3,12, 25,89]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

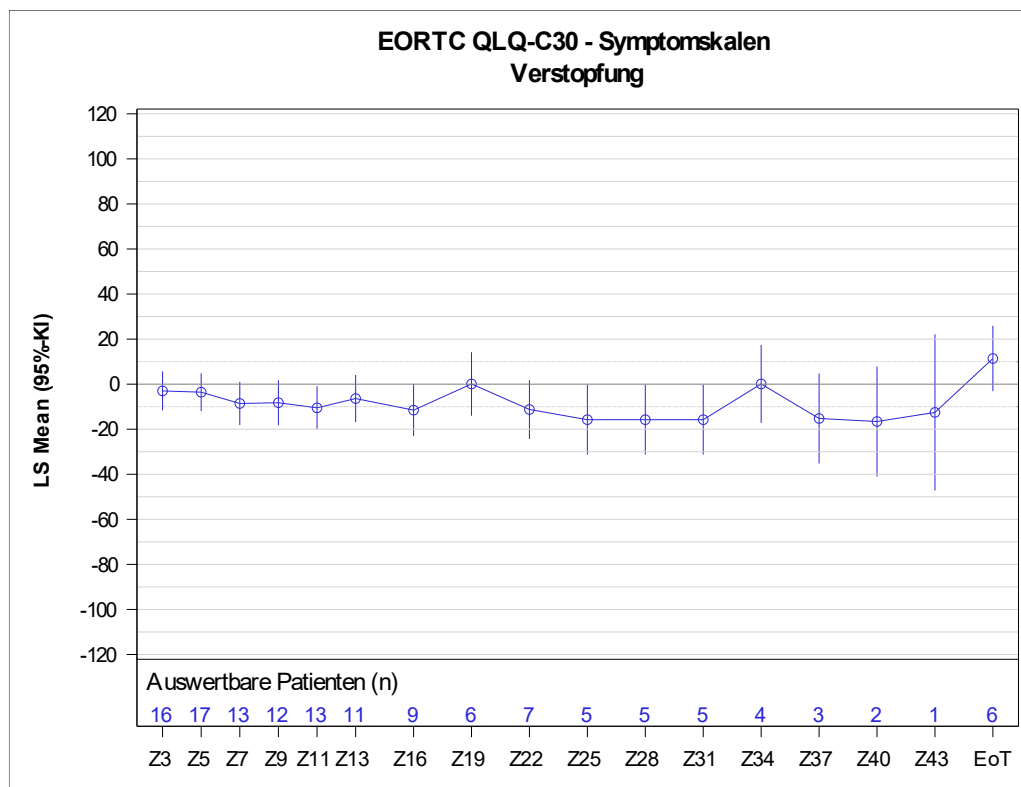
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqscorm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 79: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqscolp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 80: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (84,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (89,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [24,94; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

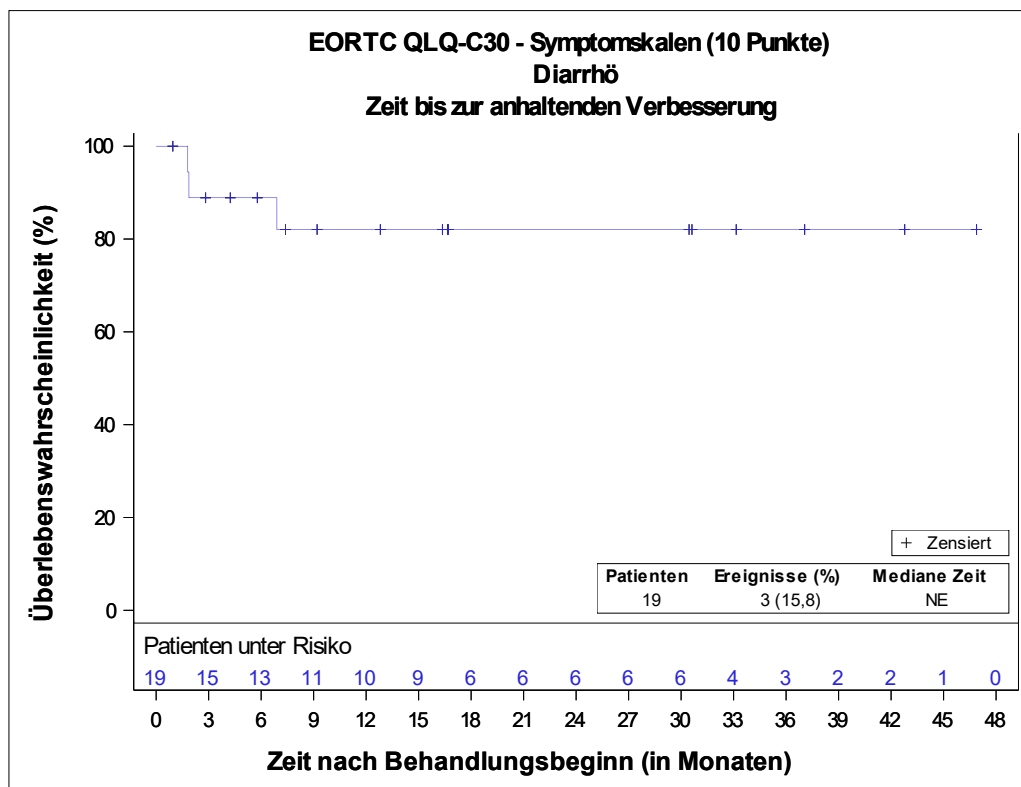
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstddi_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 81: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



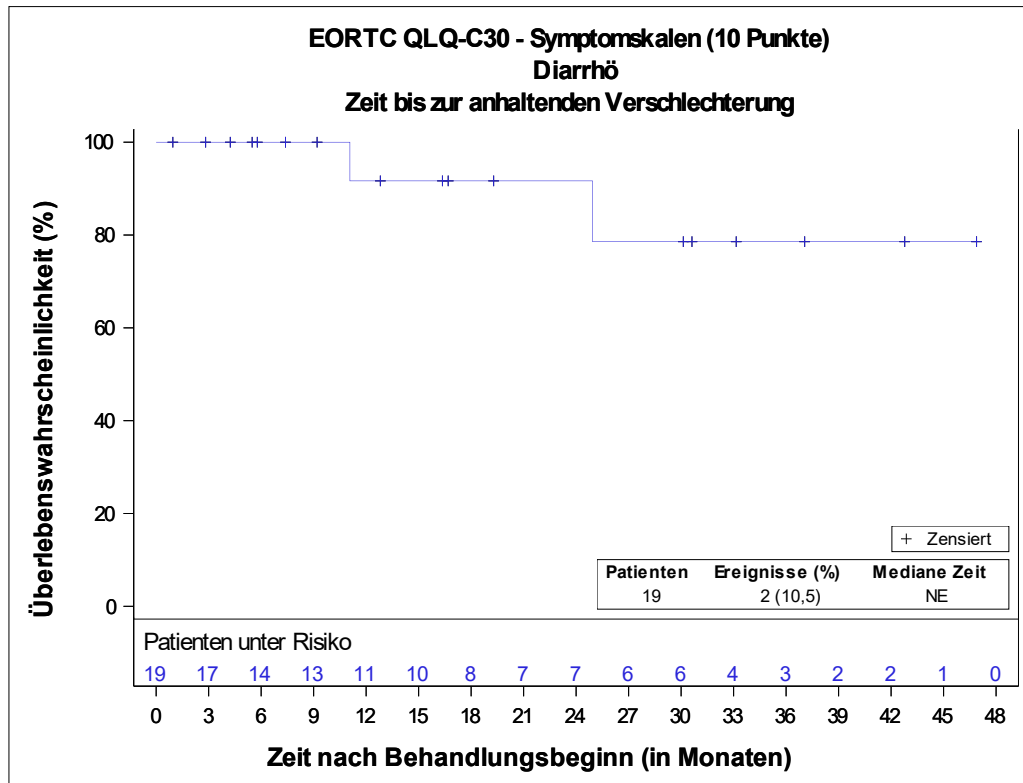
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TAf_qlqc30km_tasg.sas
 Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TAf_qlqstdadi_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:02

Abbildung 82: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsttdbdi_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 83: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (10 Punkte)	
Diarrhö	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (42,1)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (57,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (42,1)
Zensierte Patienten, n (%)	11 (57,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	25,95 [7,39; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

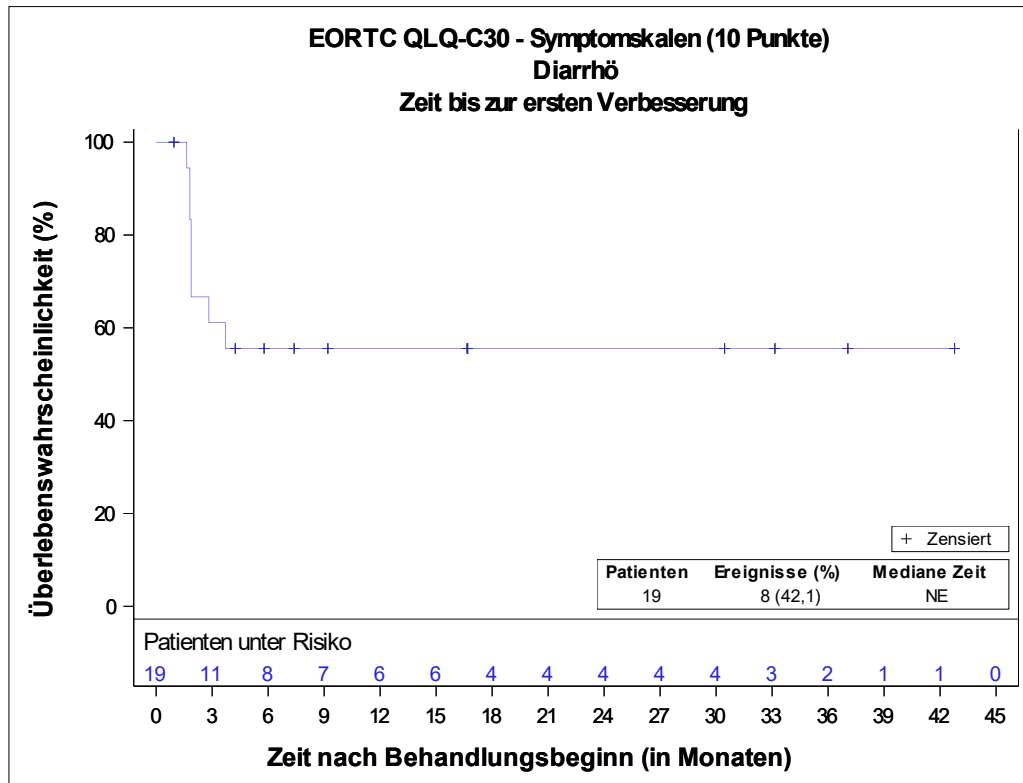
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqstfdi_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 84: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

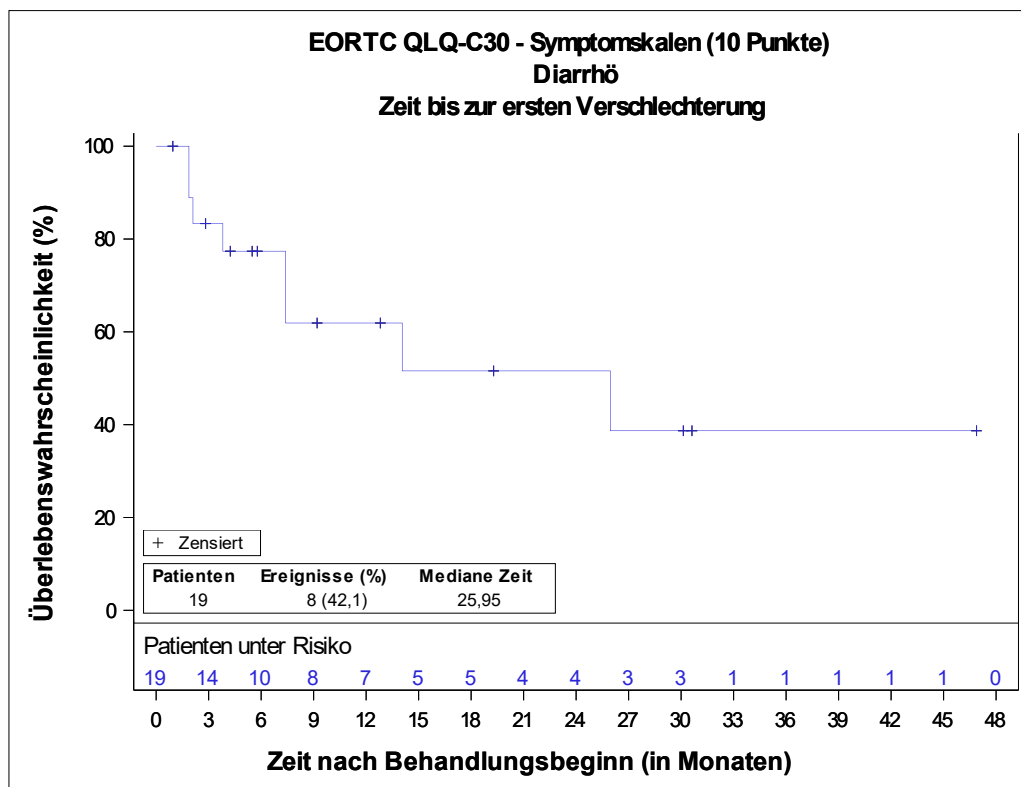
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfadi_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 85: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqstfbdi_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 86: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Diarrhö			
Zyklus 3 Tag 1	5 (31,3)	8 (50,0)	3 (18,8)
Zyklus 5 Tag 1	6 (35,3)	8 (47,1)	3 (17,6)
Zyklus 7 Tag 1	4 (30,8)	7 (53,8)	2 (15,4)
Zyklus 9 Tag 1	3 (25,0)	5 (41,7)	4 (33,3)
Zyklus 11 Tag 1	5 (38,5)	7 (53,8)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	1 (11,1)	4 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MID: 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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>			

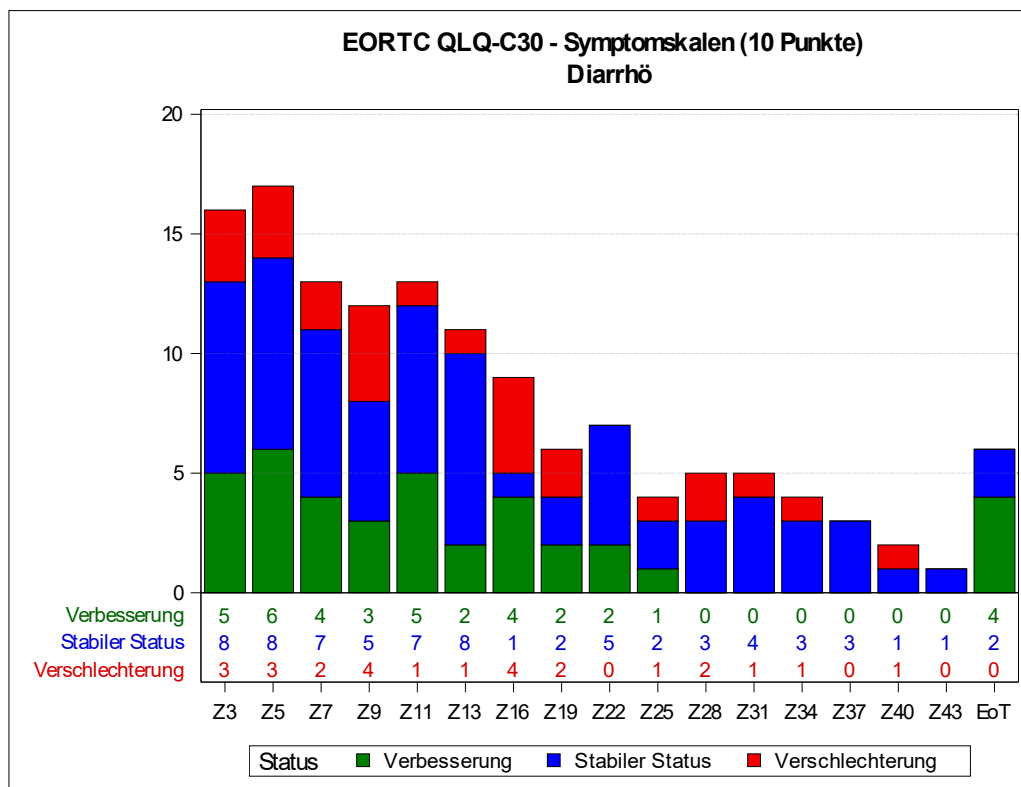
Program Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

Output Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdi_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 87: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdibc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 88: Subgruppenanalysen für die Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen	
Diarrhö	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	22,8 (31,53)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	1,03
[95%-KI] ^c	[-10,02, 12,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-9,38
[95%-KI] ^c	[-20,10, 1,33]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-11,02
[95%-KI] ^c	[-23,27, 1,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	-3,70
[95%-KI] ^c	[-16,49, 9,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-16,14
[95%-KI] ^c	[-28,39, -3,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-3,60
[95%-KI] ^c	[-16,92, 9,72]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	3,91
[95%-KI] ^c	[-10,82, 18,65]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	0,72
[95%-KI] ^c	[-17,31, 18,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-12,85
[95%-KI] ^c	[-29,58, 3,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-11,27
[95%-KI] ^c	[-33,43, 10,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	6,38
[95%-KI] ^c	[-13,41, 26,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-0,29
[95%-KI] ^c	[-20,07, 19,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	4,26
[95%-KI] ^c	[-17,84, 26,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-8,87
[95%-KI] ^c	[-34,41, 16,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	12,59
[95%-KI] ^c	[-18,65, 43,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	10,30
[95%-KI] ^c	[-33,89, 54,50]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	-2,33
[95%-KI] ^c	[-20,66, 16,00]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

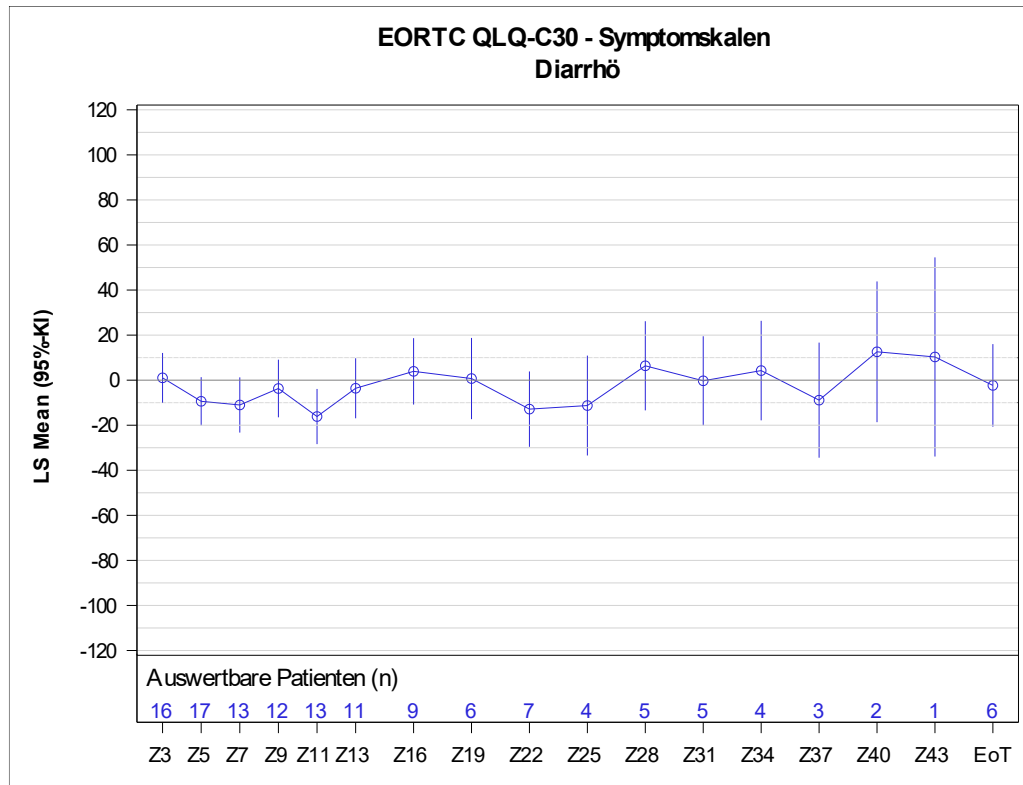
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsdirm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 89: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsdilp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M3.2.5: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30

Tabelle 90: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (21,1)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (78,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	19 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

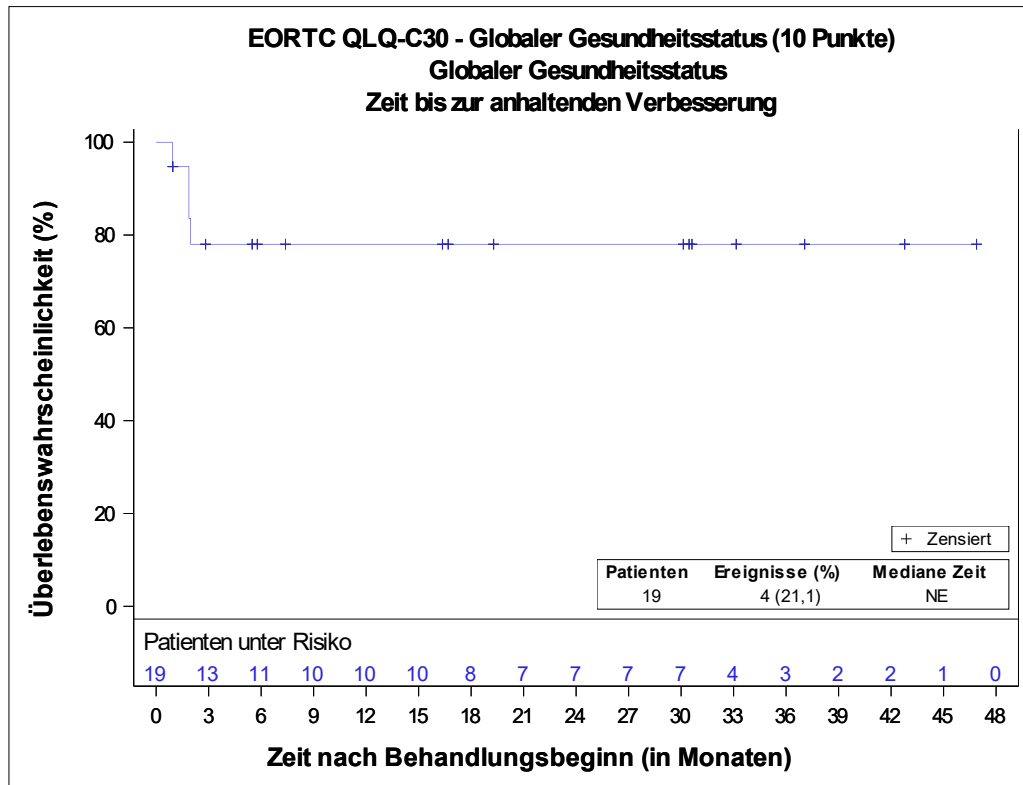
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdql2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 91: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

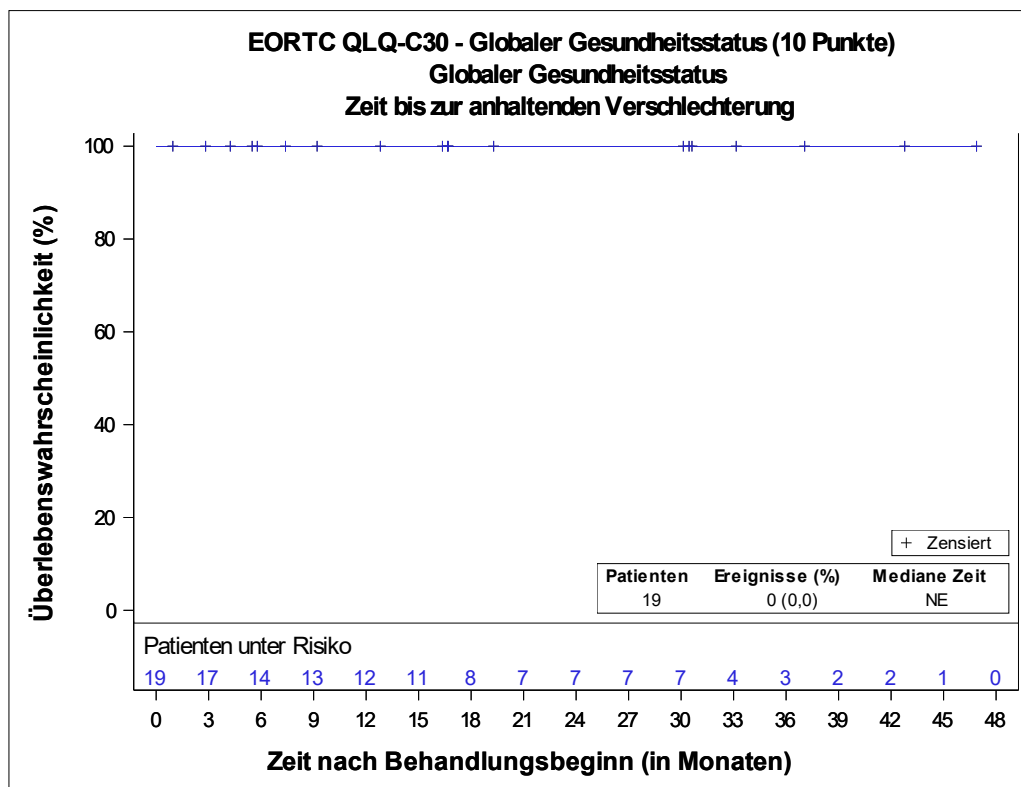
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaql2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 92: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbql2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 93: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	
Globaler Gesundheitsstatus	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (73,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (26,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,10 [1,87; 10,94]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (84,2)
Mediane Zeit bis zur ersten 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

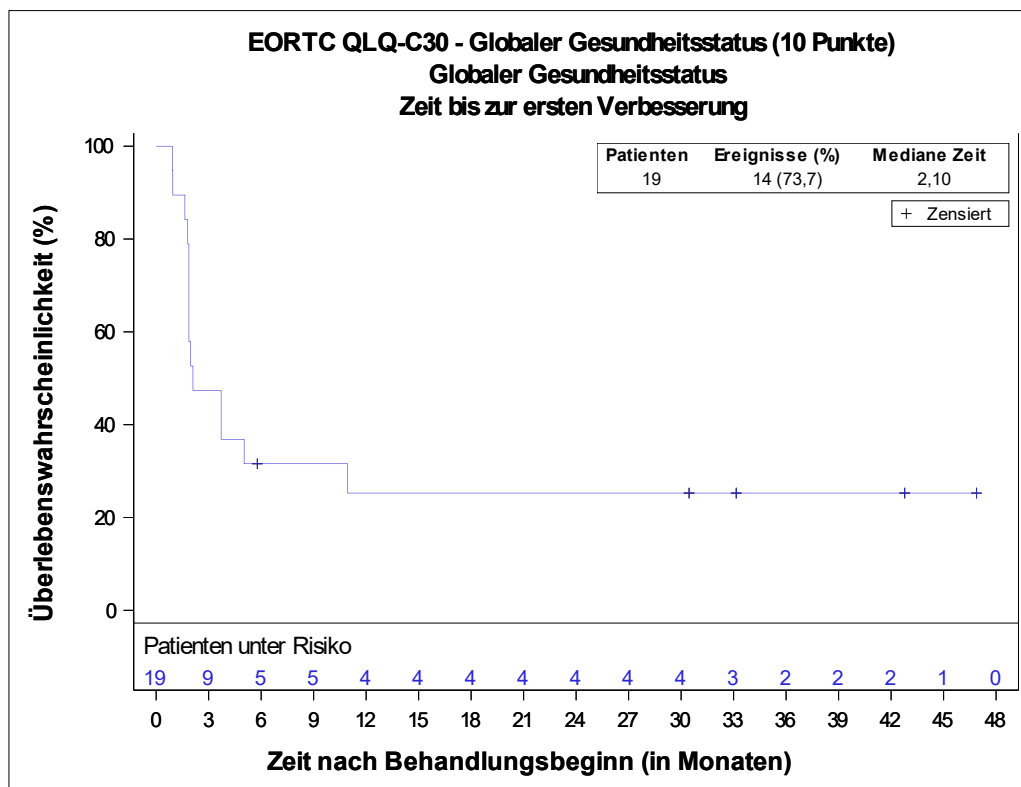
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftjq12_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 94: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

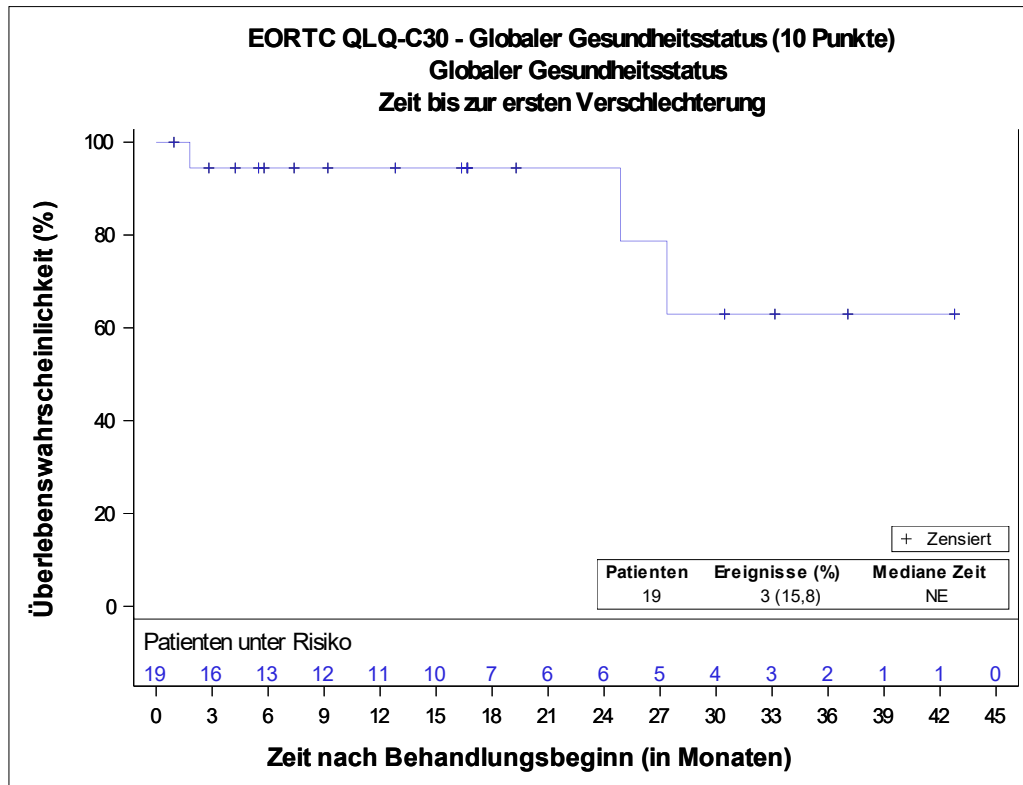
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfaql2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 95: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbq12_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 96: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Globaler Gesundheitsstatus			
Zyklus 3 Tag 1	9 (56,3)	6 (37,5)	1 (6,3)
Zyklus 5 Tag 1	9 (52,9)	7 (41,2)	1 (5,9)
Zyklus 7 Tag 1	8 (61,5)	4 (30,8)	1 (7,7)
Zyklus 9 Tag 1	5 (41,7)	6 (50,0)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	7 (63,6)	4 (36,4)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	4 (66,7)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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.

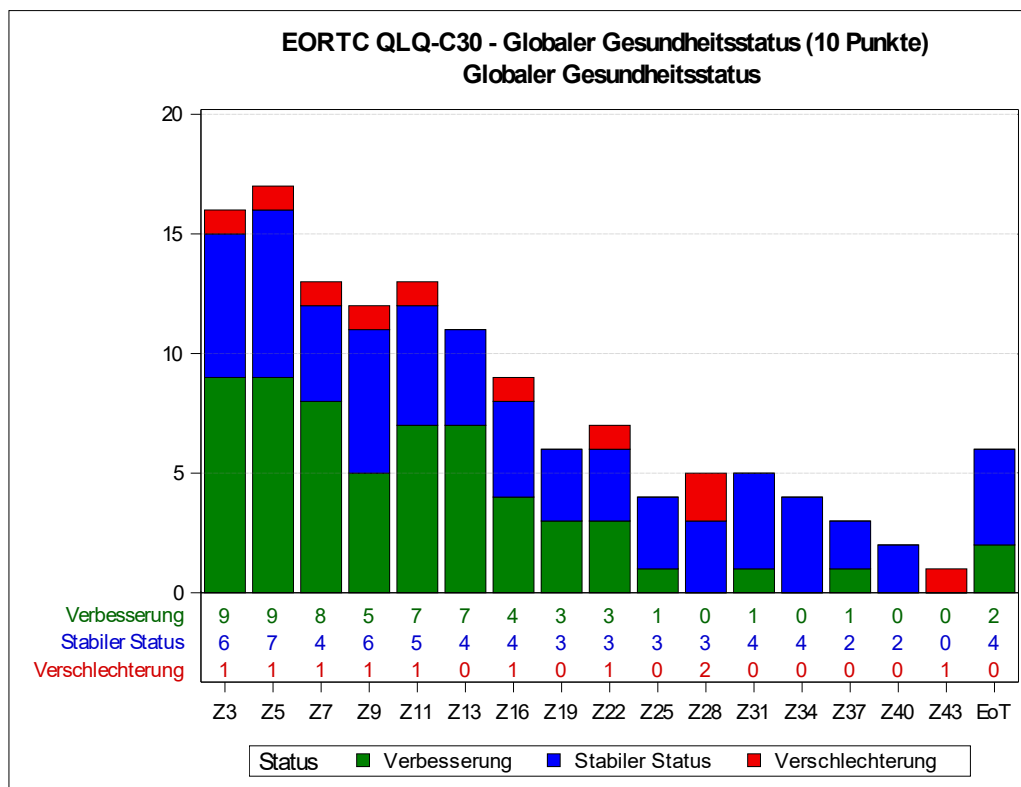
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqql2_ch10p2_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 97: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfql2bc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 98: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	57,5 (26,92)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	12,14
[95%-KI] ^c	[5,63, 18,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	17,31
[95%-KI] ^c	[11,01, 23,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	16,05
[95%-KI] ^c	[8,85, 23,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	13,83
[95%-KI] ^c	[6,34, 21,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	16,45
[95%-KI] ^c	[9,26, 23,64]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	18,66
[95%-KI] ^c	[10,84, 26,48]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	8,11
[95%-KI] ^c	[-0,53, 16,75]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	9,48
[95%-KI] ^c	[-1,11, 20,06]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	5,81
[95%-KI] ^c	[-4,02, 15,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,76
[95%-KI] ^c	[-4,24, 21,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	4,56
[95%-KI] ^c	[-7,11, 16,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	14,56
[95%-KI] ^c	[2,89, 26,24]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,76
[95%-KI] ^c	[-4,24, 21,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	10,92
[95%-KI] ^c	[-4,07, 25,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	5,36
[95%-KI] ^c	[-12,98, 23,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	4,44
[95%-KI] ^c	[-21,67, 30,54]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,62
[95%-KI] ^c	[-5,01, 16,25]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

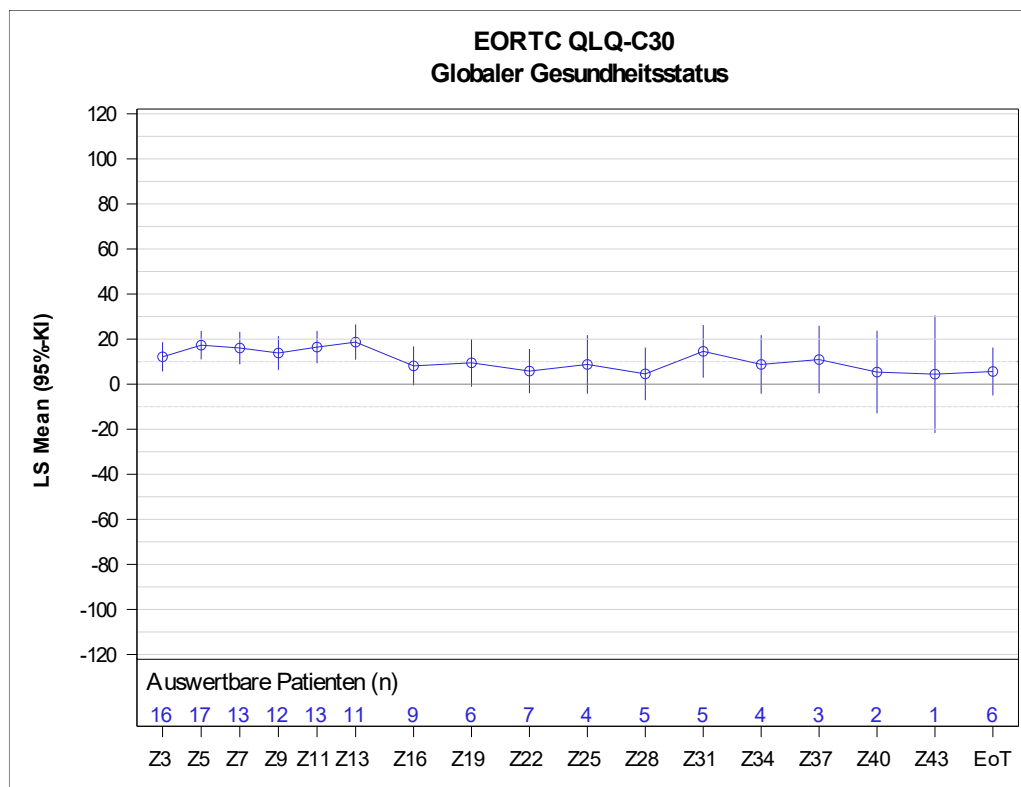
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqql2rm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 99: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqql2lp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

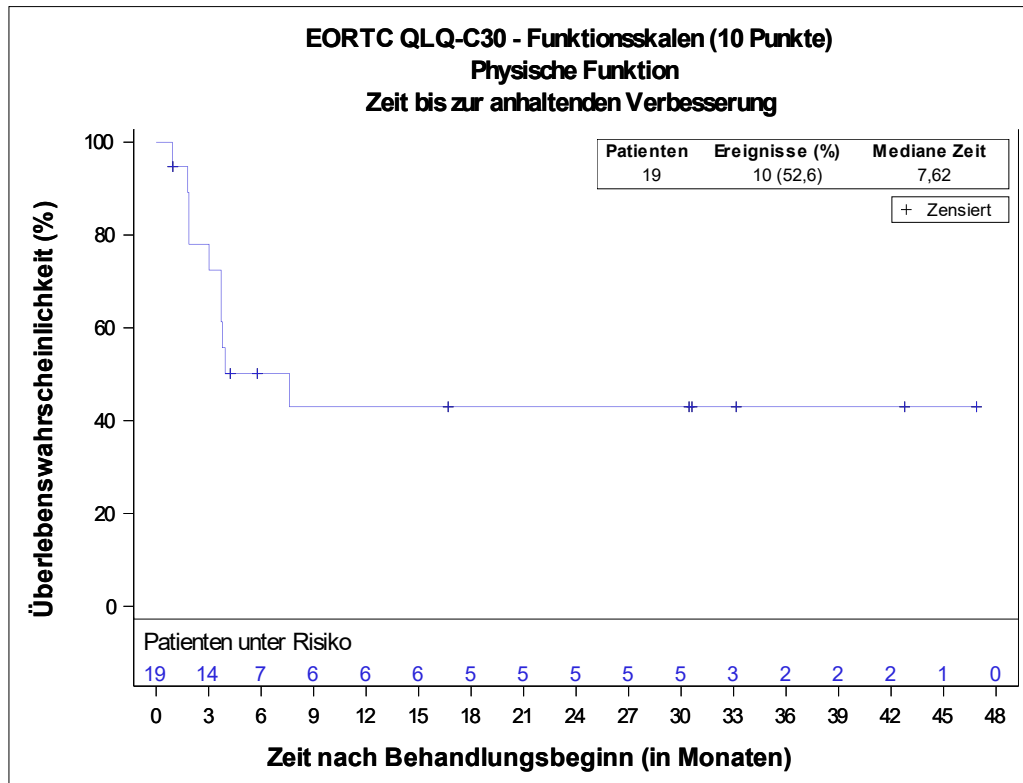
25MAY2023 / 04:19

Tabelle 100: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (47,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,62 [3,02; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	19 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdtpf2_10p_tasgoth_eff.rtf
Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:02

Abbildung 101: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

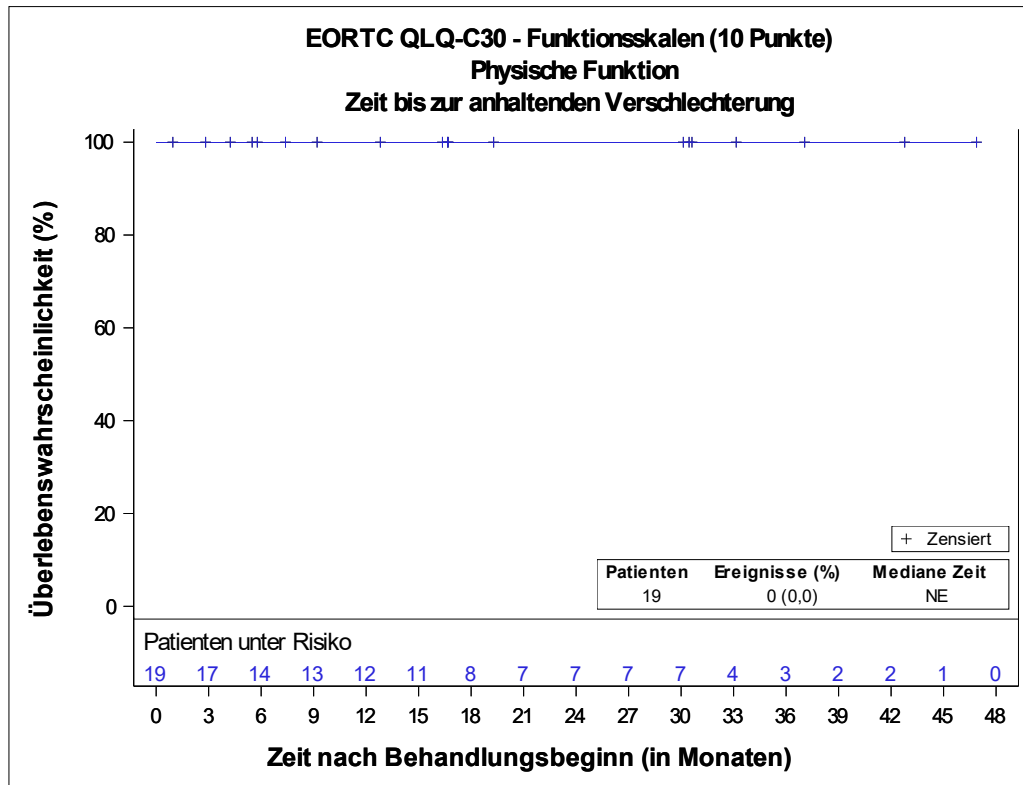
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdapf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 102: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbpf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 103: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Physische Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (68,4)
Zensierte Patienten, n (%)	6 (31,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,94 [1,87; 7,62]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (84,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [20,47; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

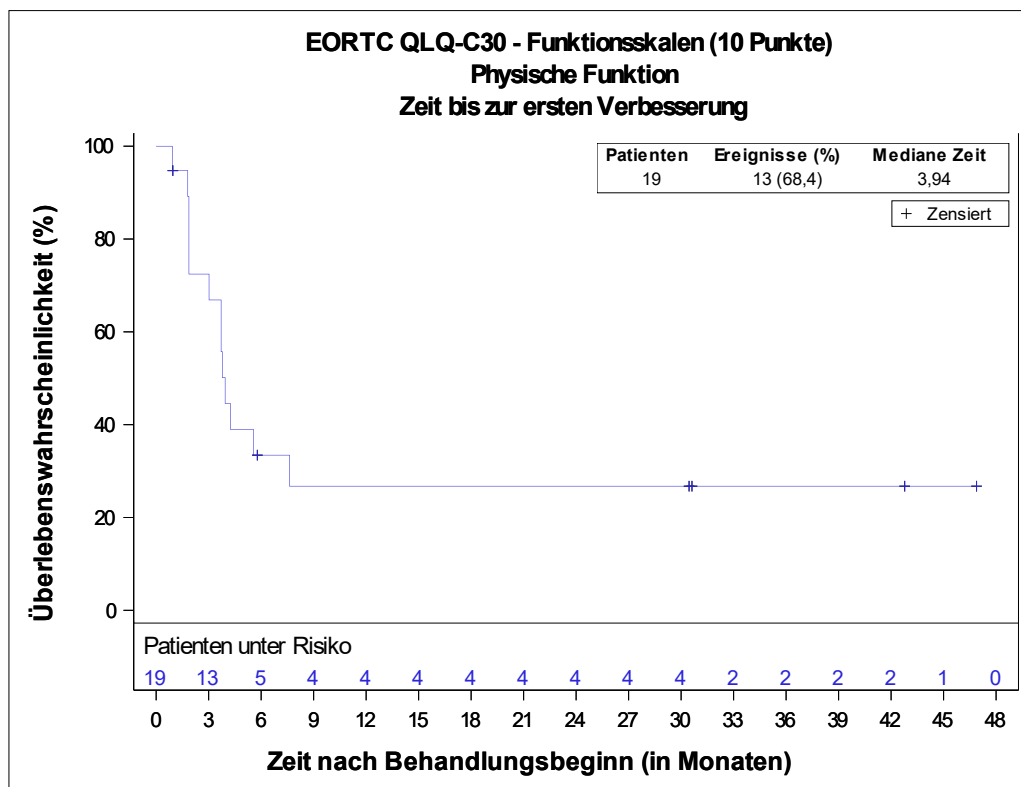
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftjpf2_10p_tasgoth_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 104: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

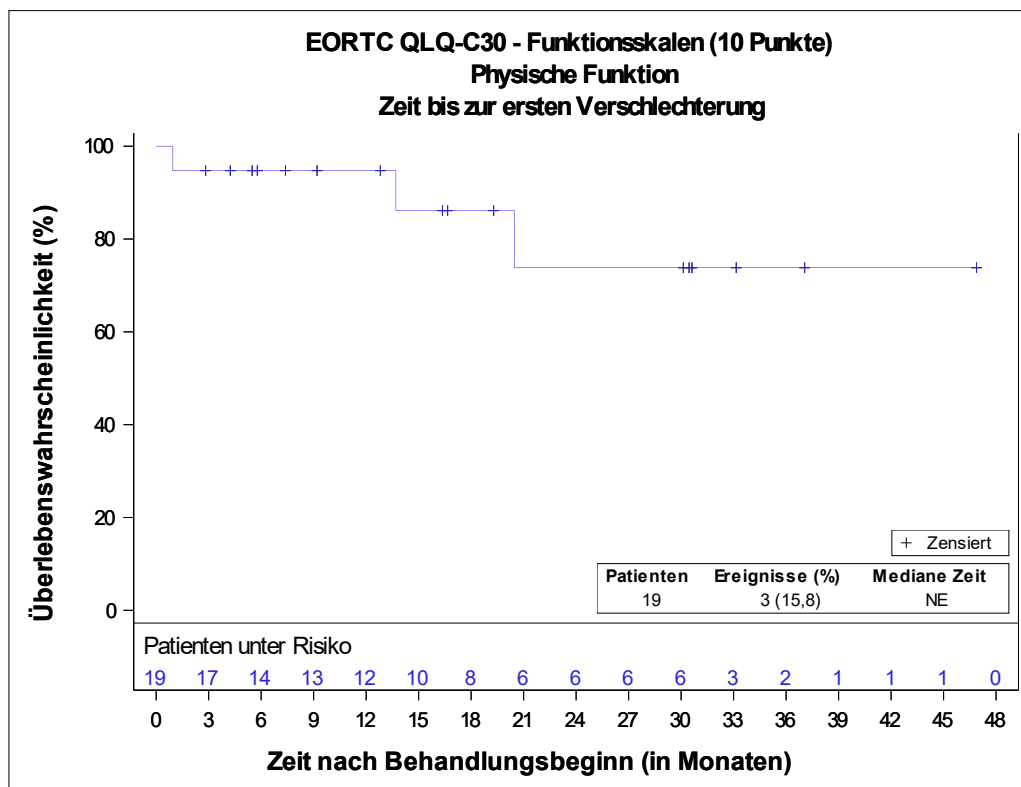
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfapj2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 105: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfjbp2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 106: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Physische Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	6 (37,5)	10 (62,5)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	9 (52,9)	8 (47,1)	0 (0,0)
Zyklus 7 Tag 1	8 (61,5)	5 (38,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (50,0)	6 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	7 (53,8)	6 (46,2)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	7 (63,6)	4 (36,4)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	4 (66,7)	2 (33,3)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas

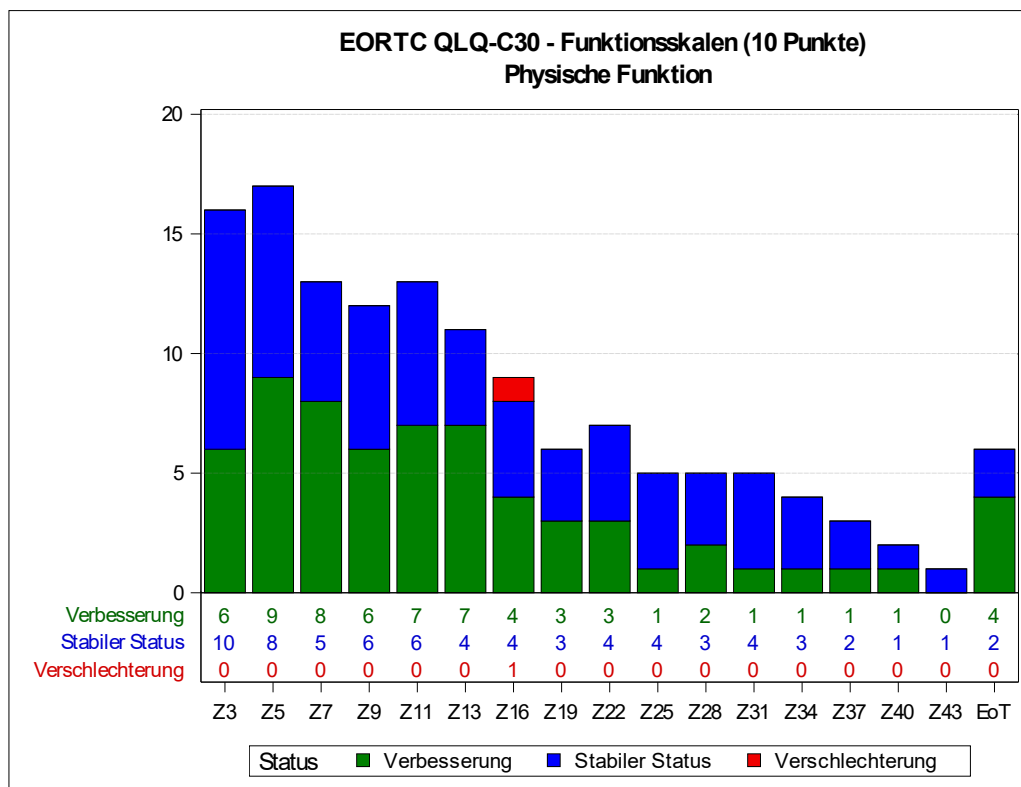
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2_ch10p2_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 107: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2bc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 108: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Physische Funktion	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	71,2 (24,14)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	8,94
[95%-KI] ^c	[4,83, 13,05]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	12,00
[95%-KI] ^c	[8,03, 15,98]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	12,23
[95%-KI] ^c	[7,69, 16,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	11,76
[95%-KI] ^c	[7,03, 16,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	12,23
[95%-KI] ^c	[7,69, 16,78]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	12,65
[95%-KI] ^c	[7,71, 17,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	8,94
[95%-KI] ^c	[3,47, 14,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	6,82
[95%-KI] ^c	[0,12, 13,52]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	11,83
[95%-KI] ^c	[5,63, 18,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	10,18
[95%-KI] ^c	[2,81, 17,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	12,85
[95%-KI] ^c	[5,47, 20,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	10,18
[95%-KI] ^c	[2,81, 17,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	8,69
[95%-KI] ^c	[0,48, 16,91]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	9,40
[95%-KI] ^c	[-0,07, 18,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	8,92
[95%-KI] ^c	[-2,67, 20,51]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	9,46
[95%-KI] ^c	[-7,01, 25,93]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	12,34
[95%-KI] ^c	[5,59, 19,10]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

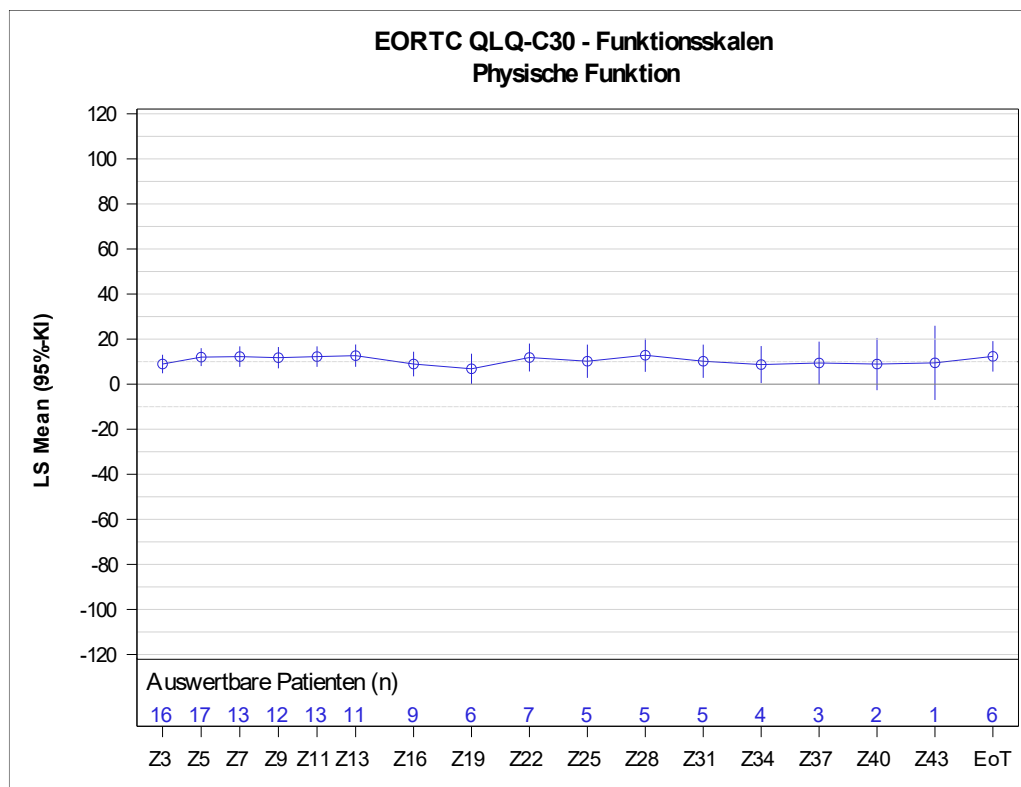
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqpf2rm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 109: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqpf2lp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 110: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (21,1)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (78,9)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [16,59; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (89,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [27,37; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

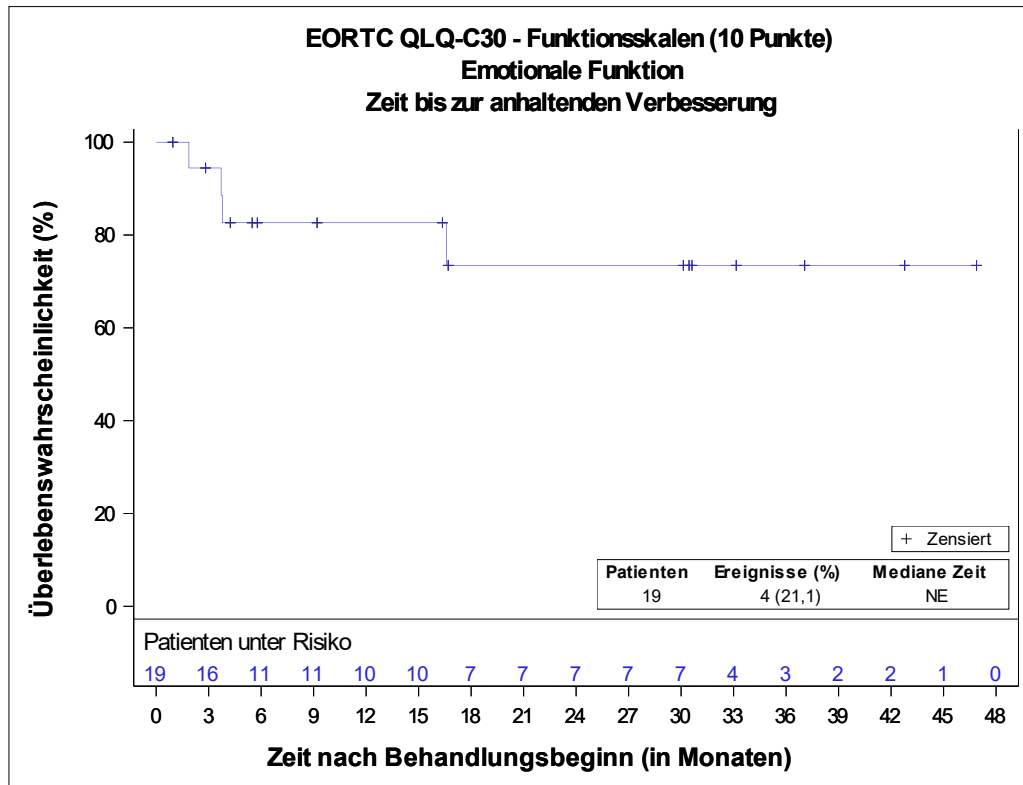
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdef_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 111: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

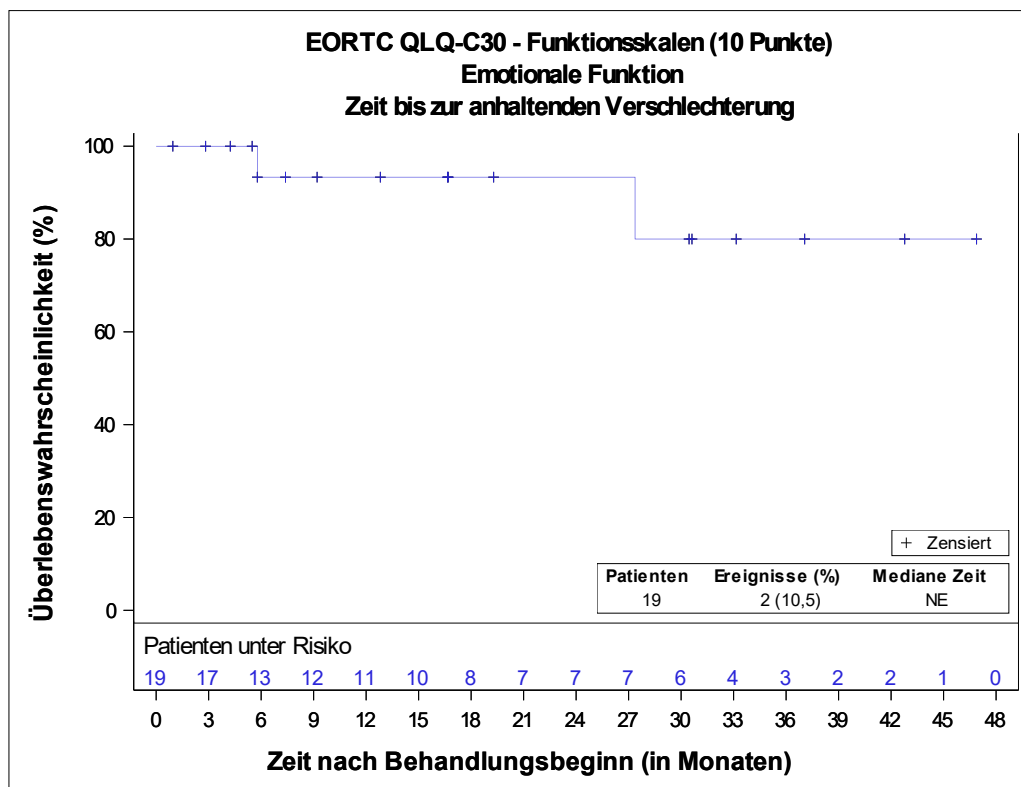
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdaef_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 112: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbef_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 113: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Emotionale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (57,9)
Zensierte Patienten, n (%)	8 (42,1)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	4 (21,1)
Zensierte Patienten, n (%)	15 (78,9)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [19,19; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

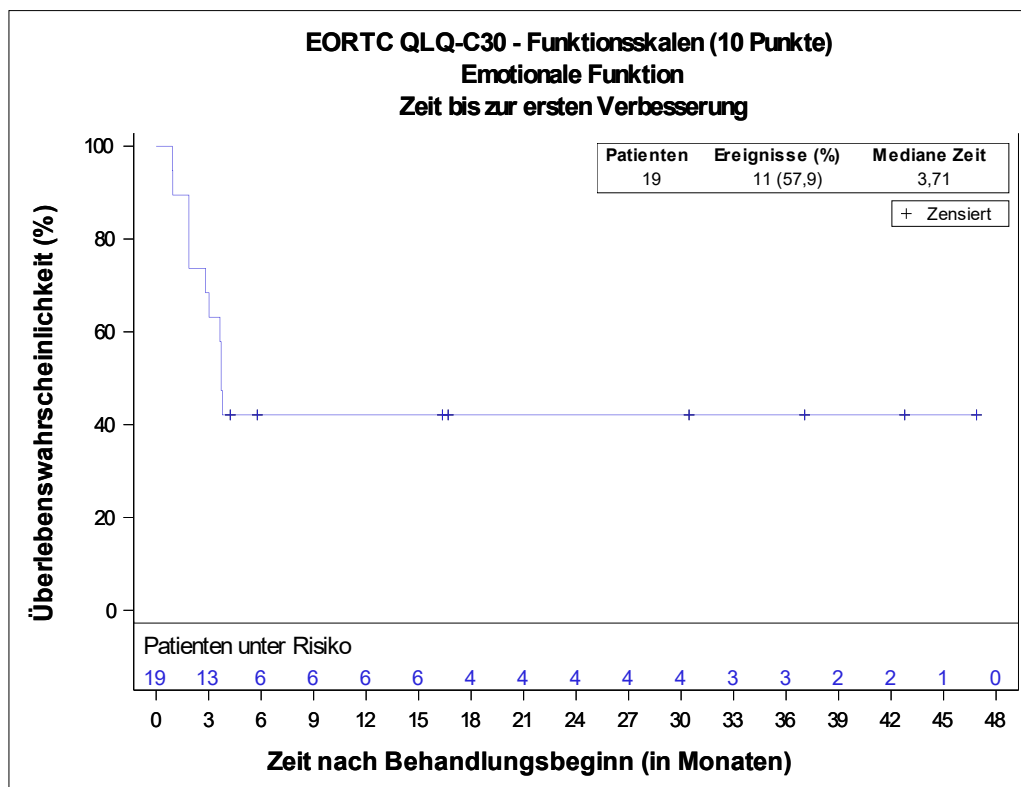
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfjef_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 114: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

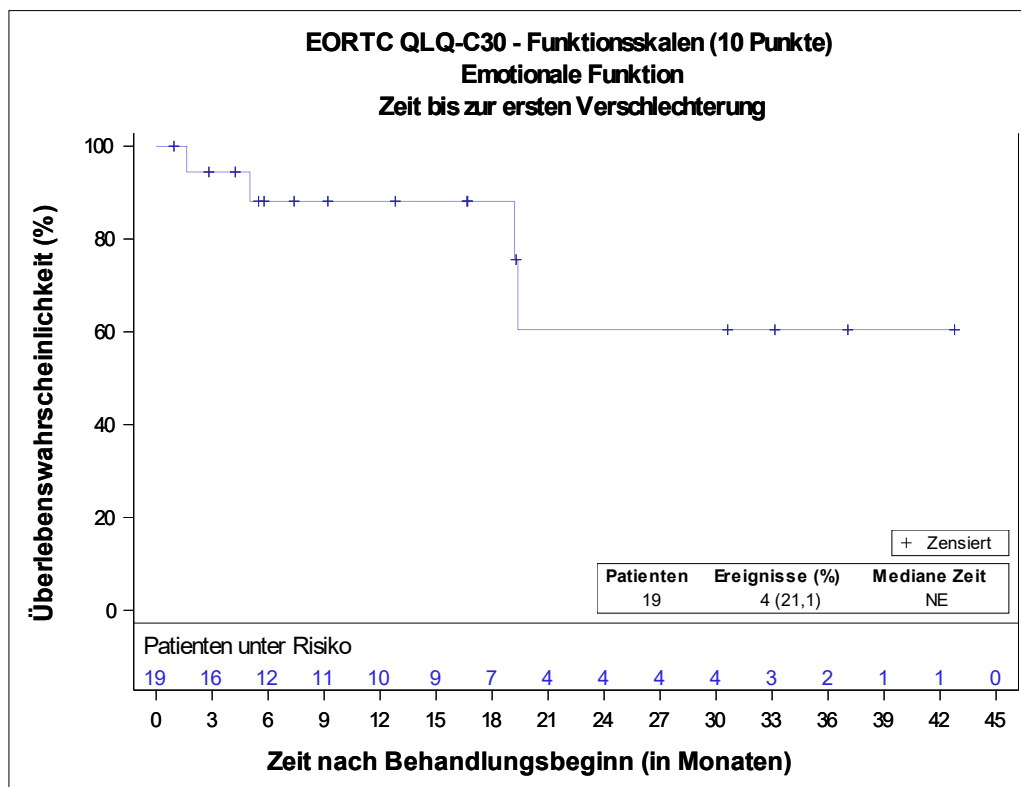
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfaef_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 115: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbef_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 116: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Emotionale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	4 (25,0)	11 (68,8)	1 (6,3)
Zyklus 5 Tag 1	8 (47,1)	8 (47,1)	1 (5,9)
Zyklus 7 Tag 1	6 (46,2)	6 (46,2)	1 (7,7)
Zyklus 9 Tag 1	5 (41,7)	6 (50,0)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	5 (38,5)	7 (53,8)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	3 (27,3)	7 (63,6)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	6 (66,7)	1 (11,1)
Zyklus 19 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)
Zyklus 25 Tag 1	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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.

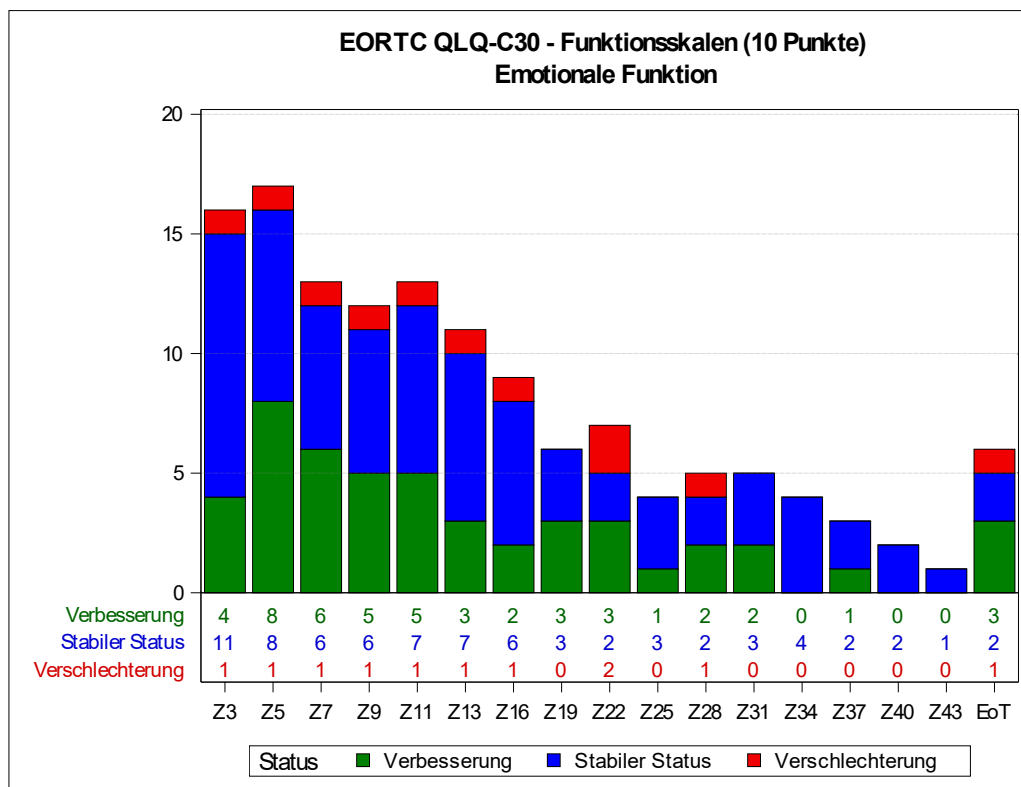
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfef_ch10p2_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 117: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqefbc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 118: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	68,9 (30,91)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	3,09
[95%-KI] ^c	[-3,95, 10,13]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	8,79
[95%-KI] ^c	[1,97, 15,61]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	7,85
[95%-KI] ^c	[0,03, 15,67]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	9,11
[95%-KI] ^c	[0,99, 17,23]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	8,65
[95%-KI] ^c	[0,85, 16,45]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	5,28
[95%-KI] ^c	[-3,20, 13,76]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,77
[95%-KI] ^c	[-8,61, 10,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	8,53
[95%-KI] ^c	[-2,97, 20,02]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	4,95
[95%-KI] ^c	[-5,69, 15,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,39
[95%-KI] ^c	[-2,69, 25,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	12,74
[95%-KI] ^c	[0,12, 25,36]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	16,07
[95%-KI] ^c	[3,45, 28,70]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	5,14
[95%-KI] ^c	[-8,94, 19,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	14,77
[95%-KI] ^c	[-1,54, 31,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	5,65
[95%-KI] ^c	[-14,37, 25,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	1,49
[95%-KI] ^c	[-26,73, 29,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	5,25
[95%-KI] ^c	[-6,31, 16,80]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

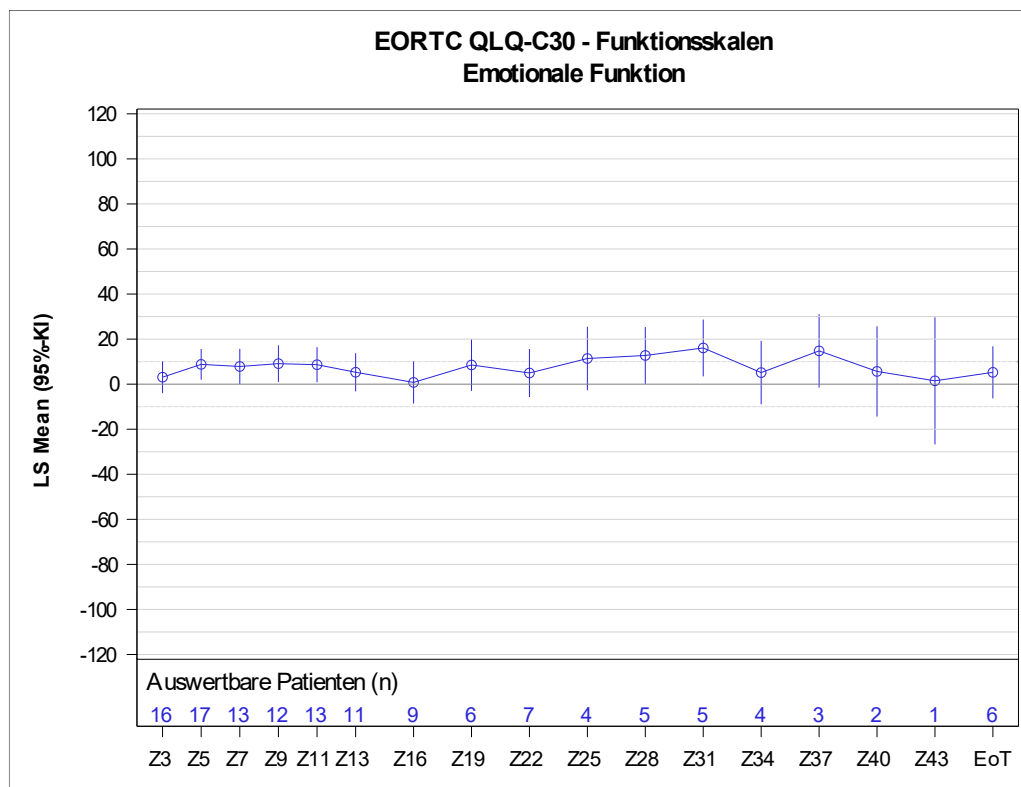
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqjefrm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 119: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqeflp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 120: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt		Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)		
Rollenfunktion		
Anhaltende Verbesserung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (36,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	12 (63,2)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]	
Anhaltende Verschlechterung		
Patienten mit Ereignis, n (%)	0	
Zensierte Patienten, n (%)	19 (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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

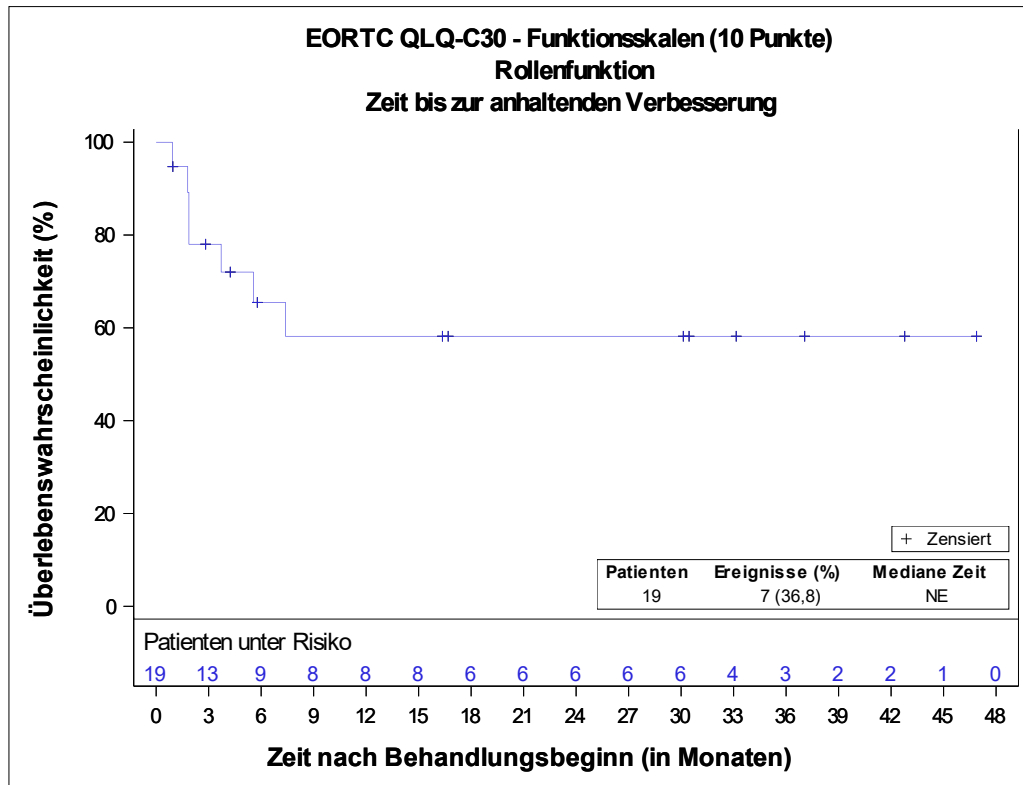
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdrf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 121: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

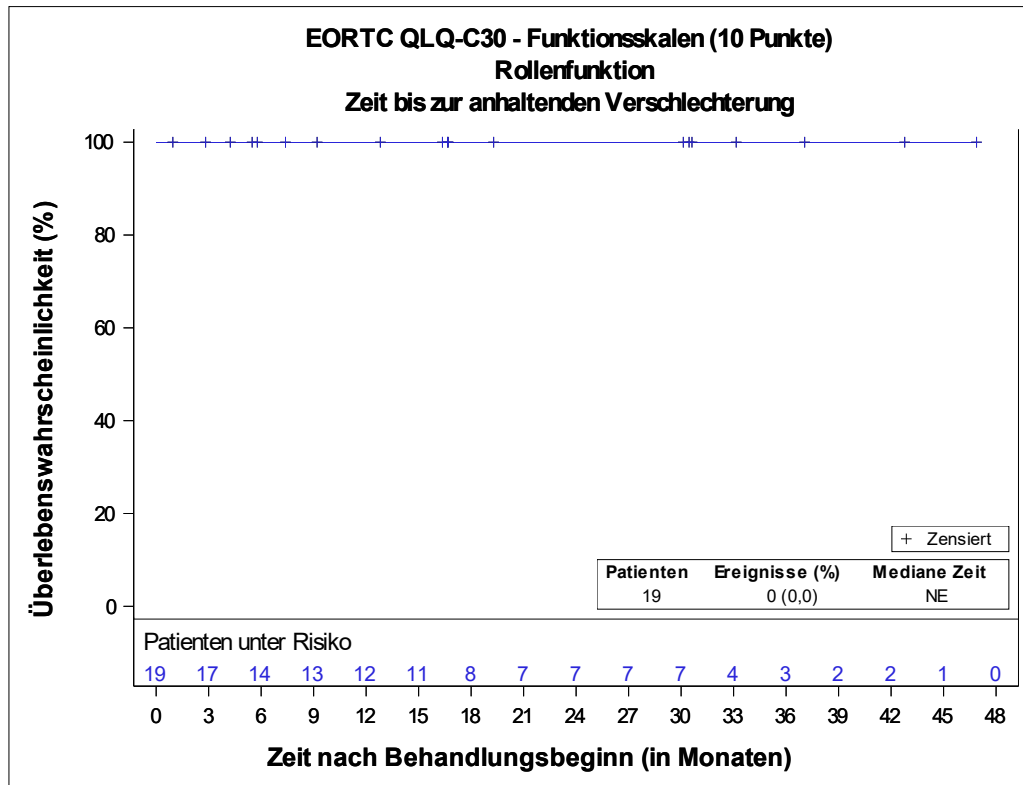
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdarf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 122: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbrf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 123: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Rollenfunktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (63,2)
Zensierte Patienten, n (%)	7 (36,8)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,71 [1,87; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (84,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [27,37; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

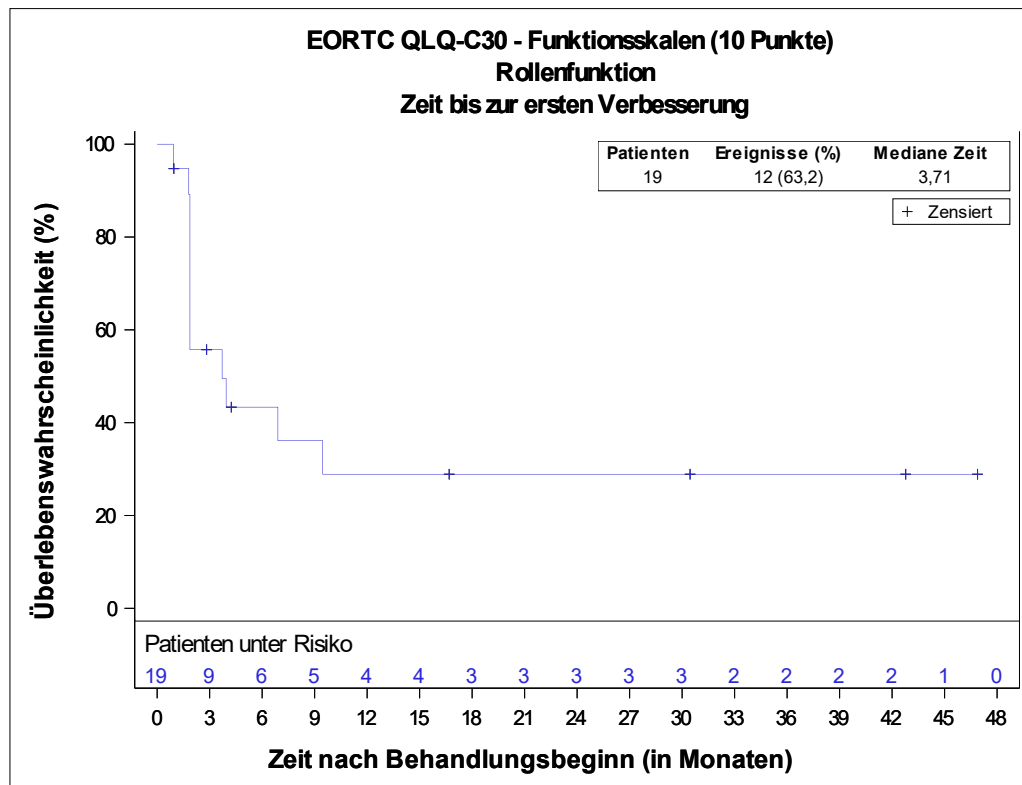
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfrf2_10p_tasgoth_eff.rf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 124: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

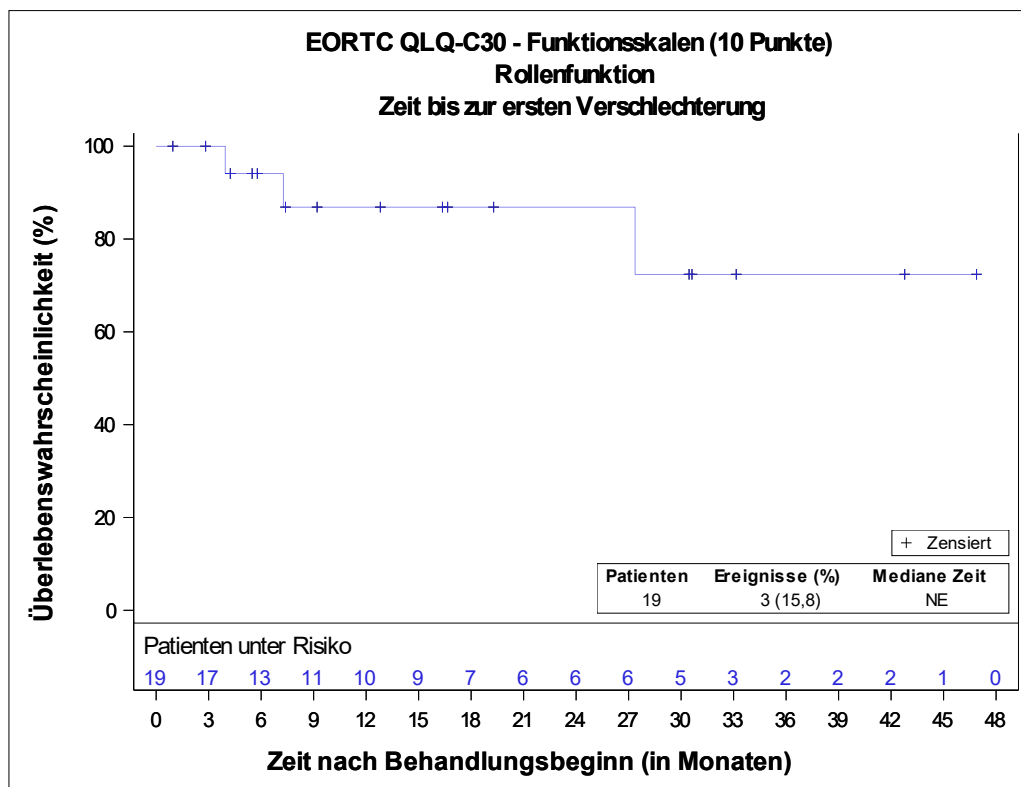
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfarf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 125: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfjbrf2_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 126: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Rollenfunktion			
Zyklus 3 Tag 1	7 (43,8)	9 (56,3)	0 (0,0)
Zyklus 5 Tag 1	7 (41,2)	9 (52,9)	1 (5,9)
Zyklus 7 Tag 1	7 (53,8)	6 (46,2)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (50,0)	5 (41,7)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	7 (53,8)	6 (46,2)	0 (0,0)
Zyklus 13 Tag 1	5 (45,5)	6 (54,5)	0 (0,0)
Zyklus 16 Tag 1	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0,0)
Zyklus 25 Tag 1	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	3 (50,0)	3 (50,0)	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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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.

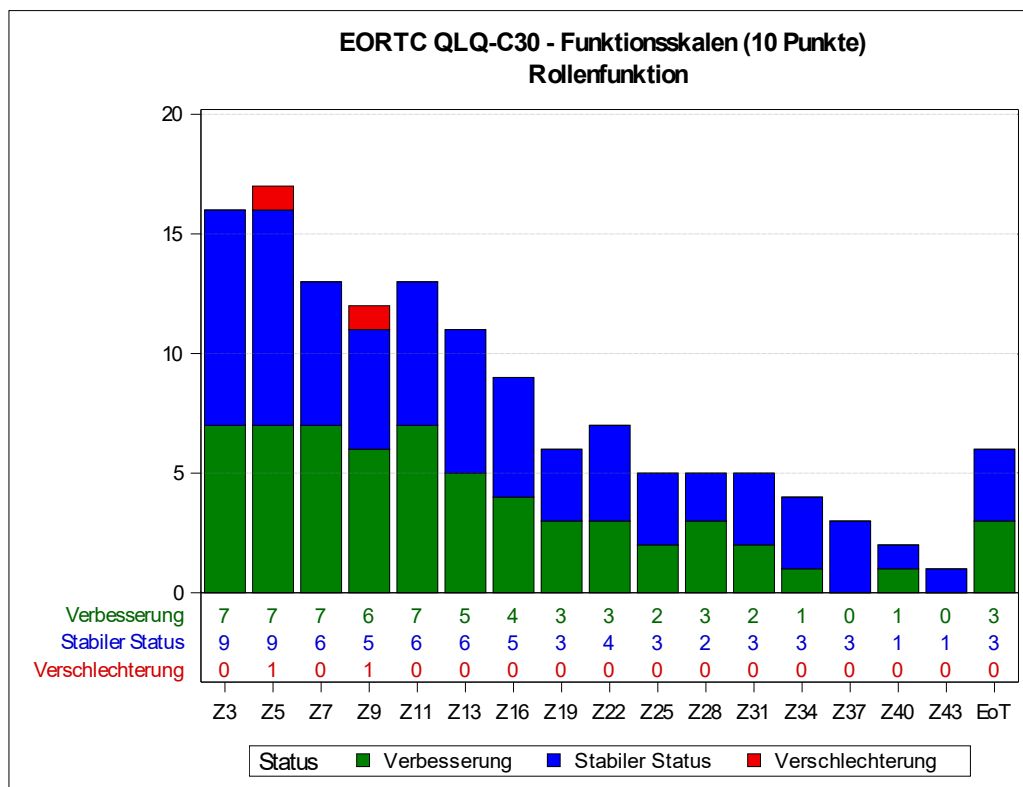
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfrf2_ch10p2_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 127: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2bc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 128: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	56,1 (35,66)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	13,94
[95%-KI] ^c	[4,53, 23,35]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	19,20
[95%-KI] ^c	[10,09, 28,31]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	19,98
[95%-KI] ^c	[9,56, 30,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	16,12
[95%-KI] ^c	[5,28, 26,95]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	22,81
[95%-KI] ^c	[12,40, 33,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	18,18
[95%-KI] ^c	[6,87, 29,49]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	15,20
[95%-KI] ^c	[2,68, 27,71]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	7,76
[95%-KI] ^c	[-7,57, 23,09]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	18,60
[95%-KI] ^c	[4,39, 32,80]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	18,05
[95%-KI] ^c	[1,19, 34,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	28,05
[95%-KI] ^c	[11,19, 44,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	18,05
[95%-KI] ^c	[1,19, 34,90]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	13,36
[95%-KI] ^c	[-5,42, 32,15]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	6,71
[95%-KI] ^c	[-14,99, 28,41]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	18,39
[95%-KI] ^c	[-8,21, 44,99]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	20,12
[95%-KI] ^c	[-17,61, 57,84]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	14,37
[95%-KI] ^c	[-1,18, 29,91]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

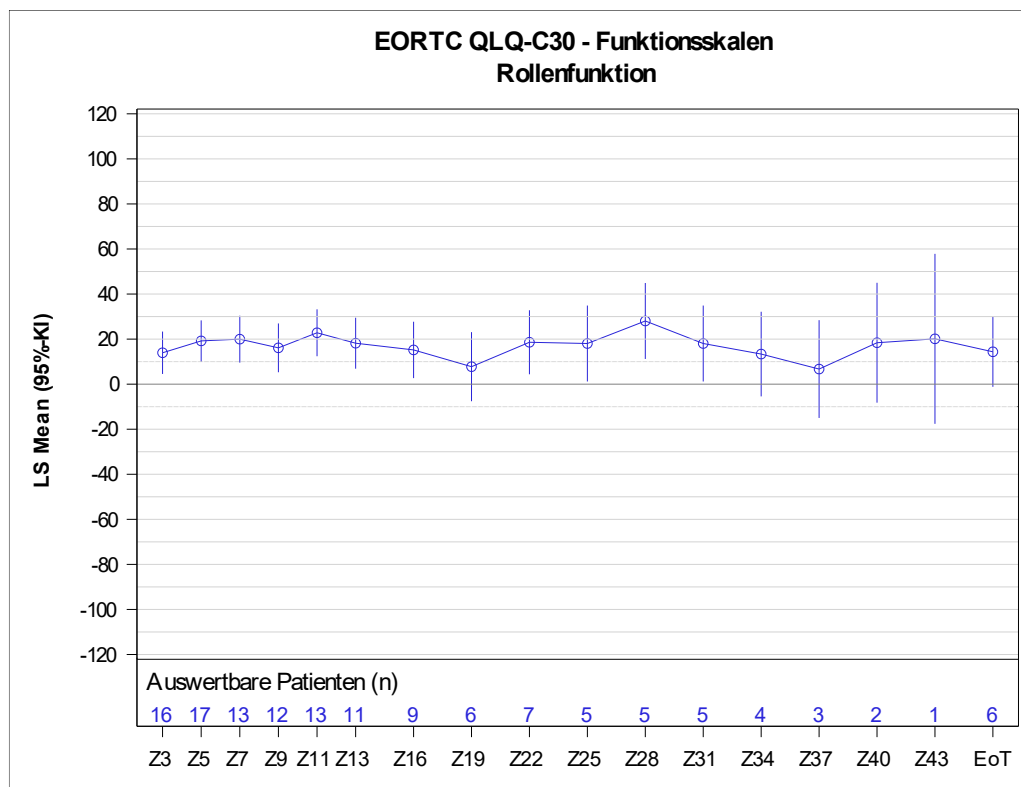
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqjrf2rm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 129: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfrf2lp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 130: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (15,8)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (84,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (10,5)
Zensierte Patienten, n (%)	17 (89,5)
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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

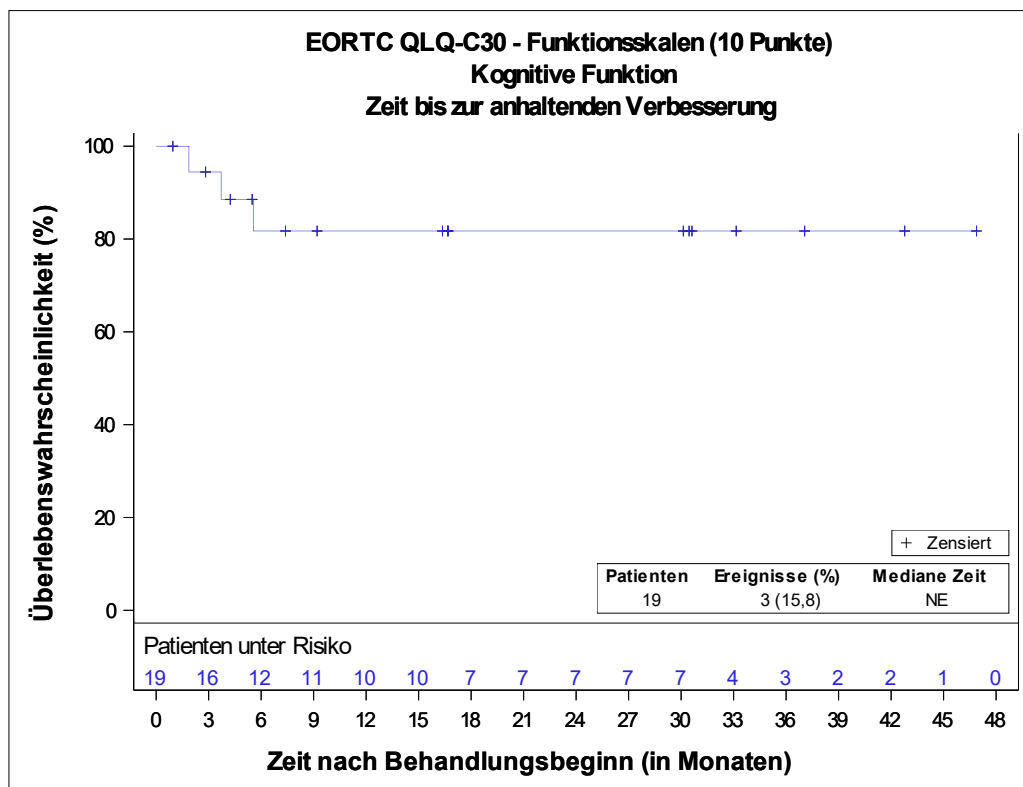
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdcl_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 131: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

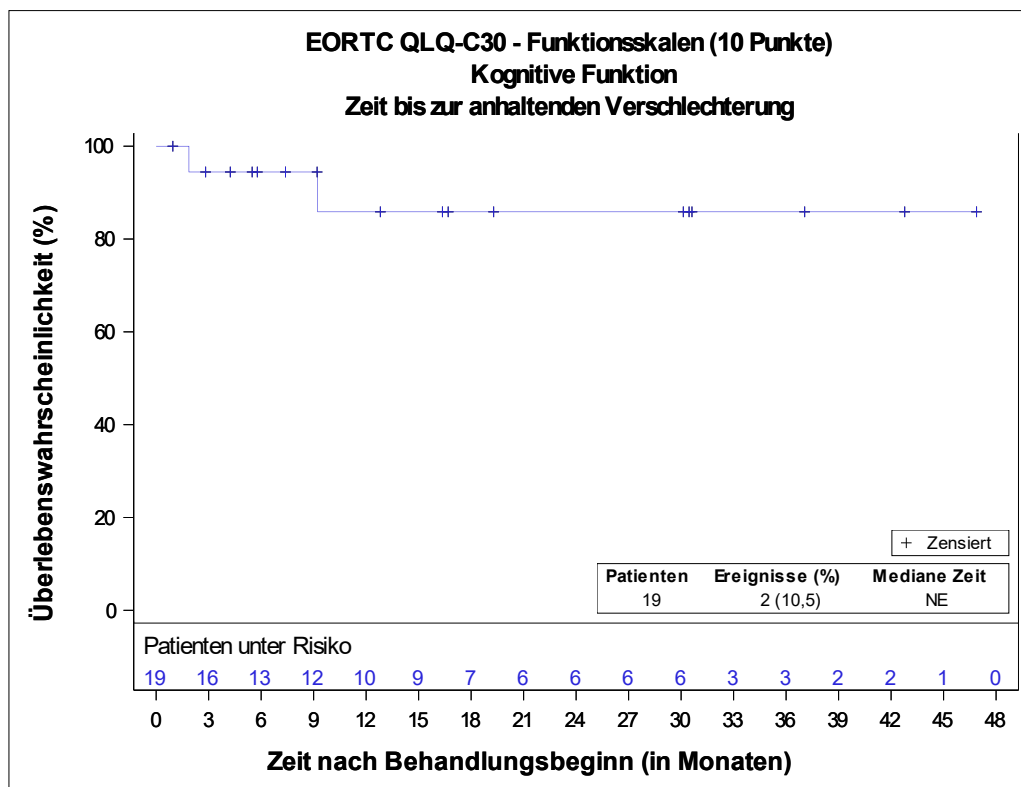
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdacf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 132: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbcf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 133: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Kognitive Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	7 (36,8)
Zensierte Patienten, n (%)	12 (63,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (47,4)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	10,94 [3,65; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

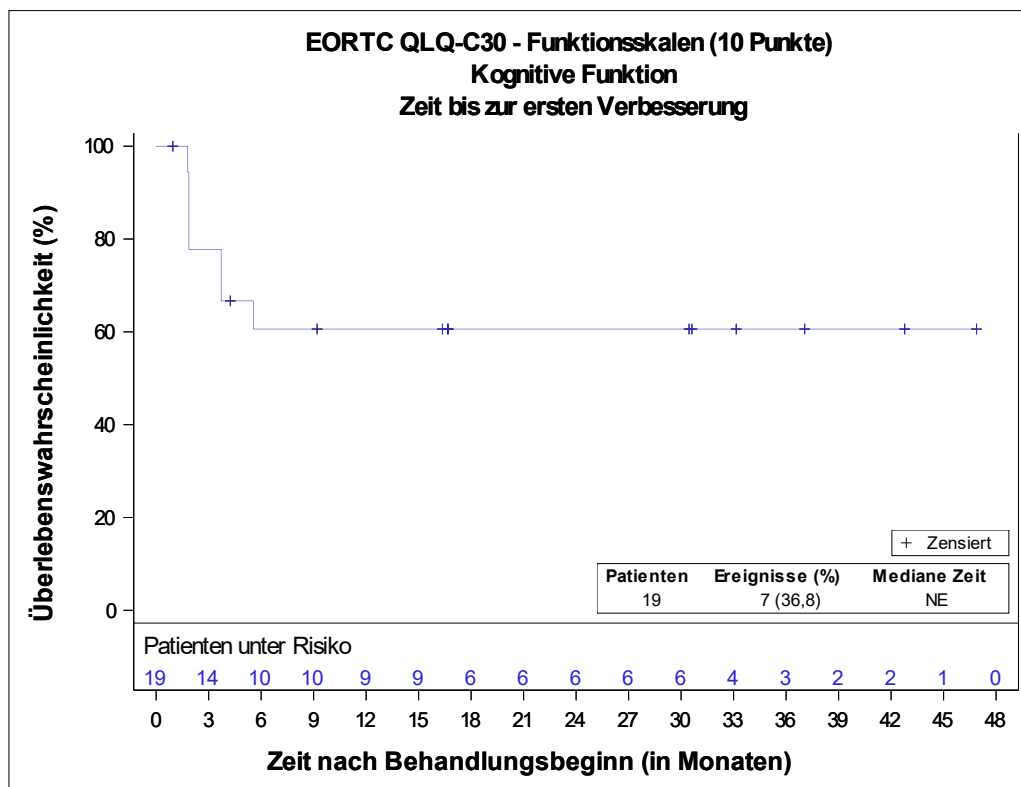
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfcf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 134: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

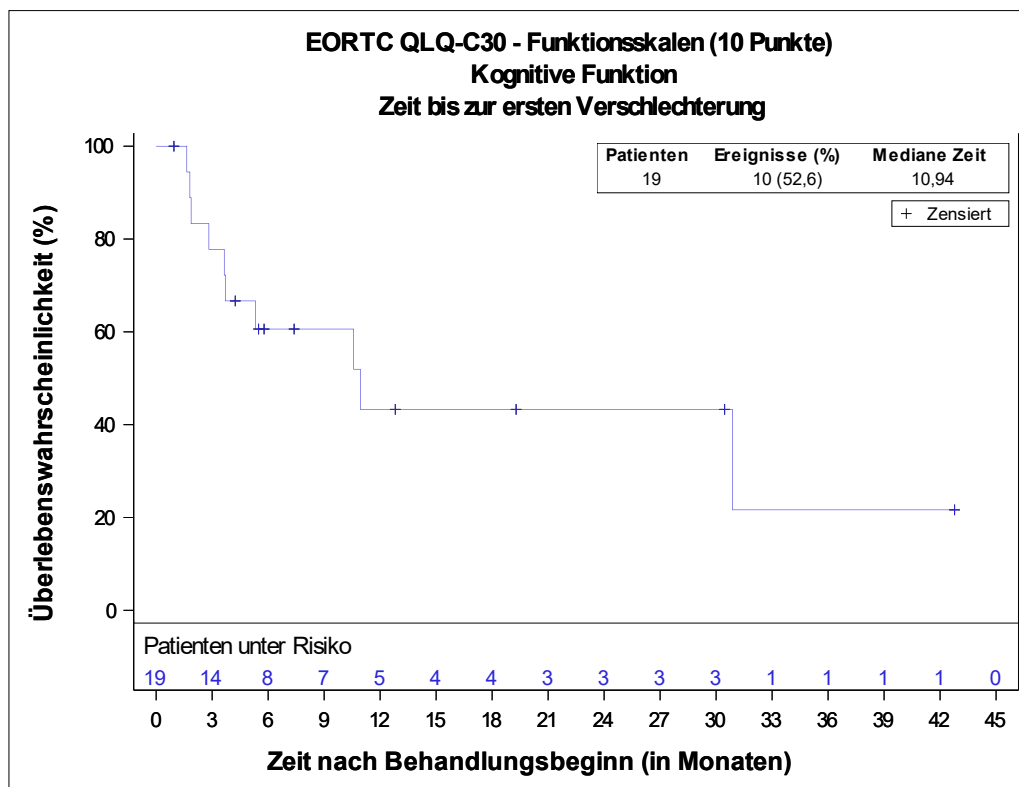
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfacf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 135: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfbcf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 136: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Kognitive Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	3 (18,8)	10 (62,5)	3 (18,8)
Zyklus 5 Tag 1	3 (17,6)	9 (52,9)	5 (29,4)
Zyklus 7 Tag 1	3 (23,1)	7 (53,8)	3 (23,1)
Zyklus 9 Tag 1	2 (16,7)	9 (75,0)	1 (8,3)
Zyklus 11 Tag 1	2 (15,4)	8 (61,5)	3 (23,1)
Zyklus 13 Tag 1	3 (27,3)	5 (45,5)	3 (27,3)
Zyklus 16 Tag 1	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)
Zyklus 19 Tag 1	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)
Zyklus 22 Tag 1	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Zyklus 28 Tag 1	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Visite zum Ende der Behandlung	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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.

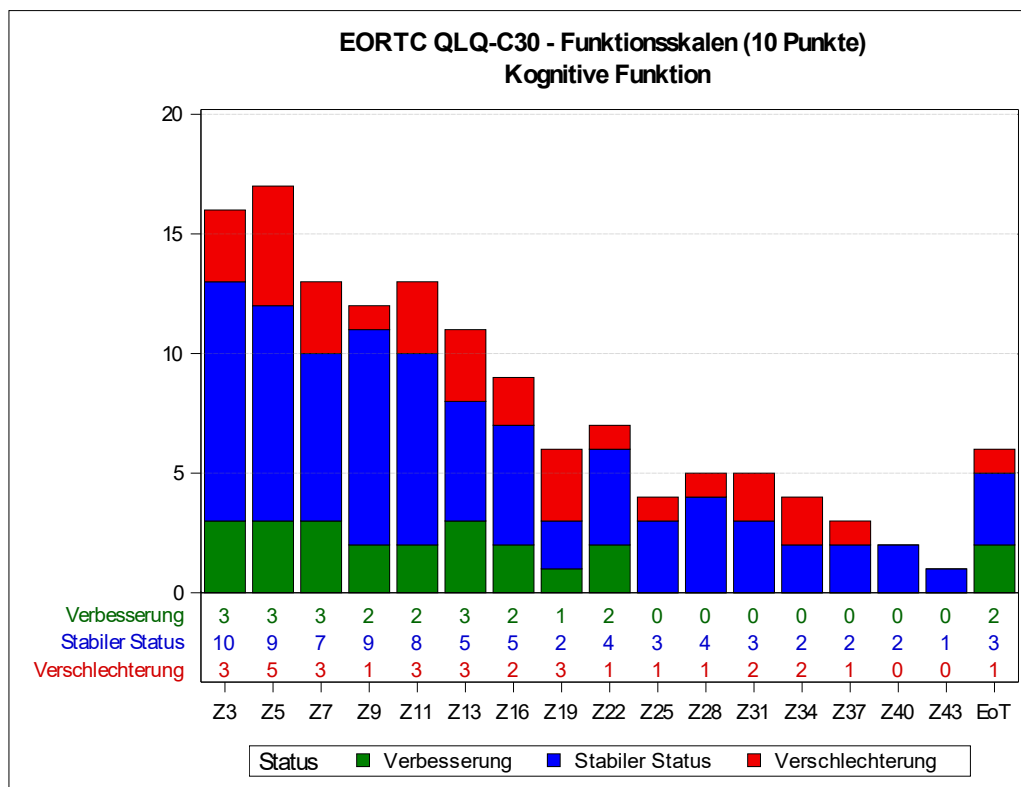
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqfch10p2_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 137: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqc30bc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 138: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	82,5 (19,62)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	0,30
[95%-KI] ^c	[-6,01, 6,62]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	-1,91
[95%-KI] ^c	[-8,02, 4,19]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	0,17
[95%-KI] ^c	[-6,82, 7,16]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	1,42
[95%-KI] ^c	[-5,85, 8,68]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	-2,51
[95%-KI] ^c	[-9,49, 4,47]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	-1,39
[95%-KI] ^c	[-8,98, 6,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	0,23
[95%-KI] ^c	[-8,17, 8,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	-8,18
[95%-KI] ^c	[-18,46, 2,10]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	-0,23
[95%-KI] ^c	[-9,76, 9,29]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-4,87
[95%-KI] ^c	[-17,51, 7,77]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-4,11
[95%-KI] ^c	[-15,44, 7,22]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	-7,44
[95%-KI] ^c	[-18,78, 3,89]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	-9,04
[95%-KI] ^c	[-21,68, 3,60]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	-6,14
[95%-KI] ^c	[-20,70, 8,43]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	-1,07
[95%-KI] ^c	[-18,96, 16,82]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	-1,07
[95%-KI] ^c	[-26,31, 24,17]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	3,90
[95%-KI] ^c	[-6,55, 14,35]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

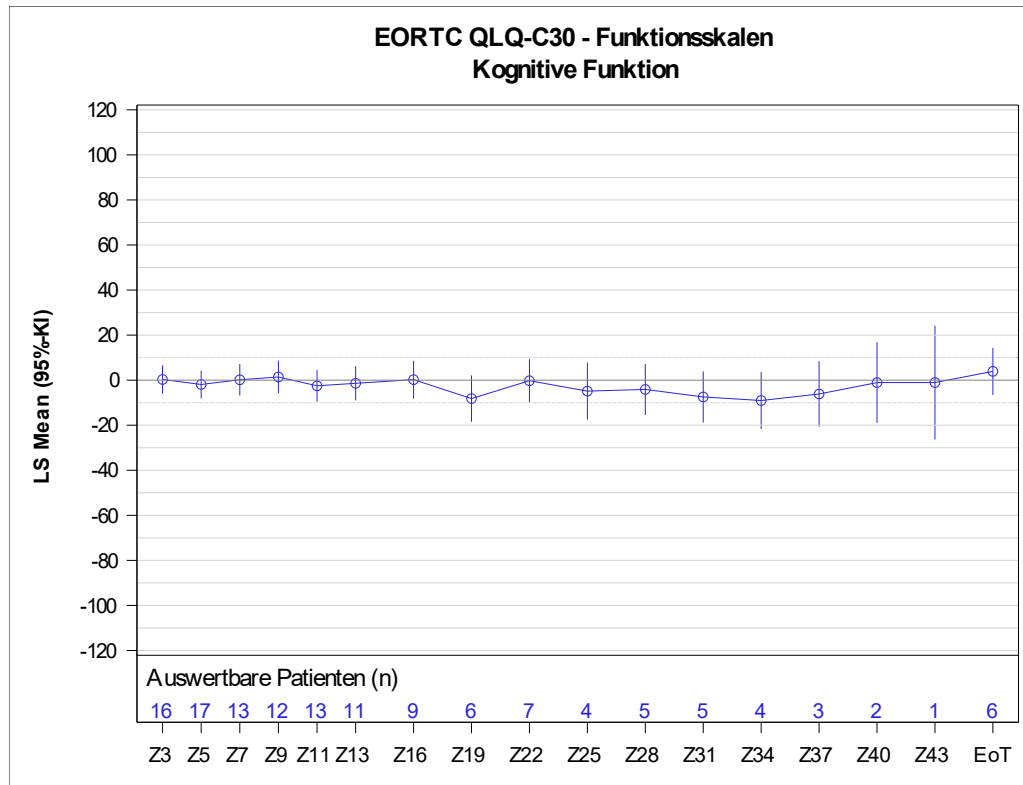
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqjefrm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 139: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqcfclp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Tabelle 140: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Anhaltende Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	10 (52,6)
Zensierte Patienten, n (%)	9 (47,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,67 [1,87; NE]
Anhaltende Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (5,3)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (94,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>Anhaltende 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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

Program Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

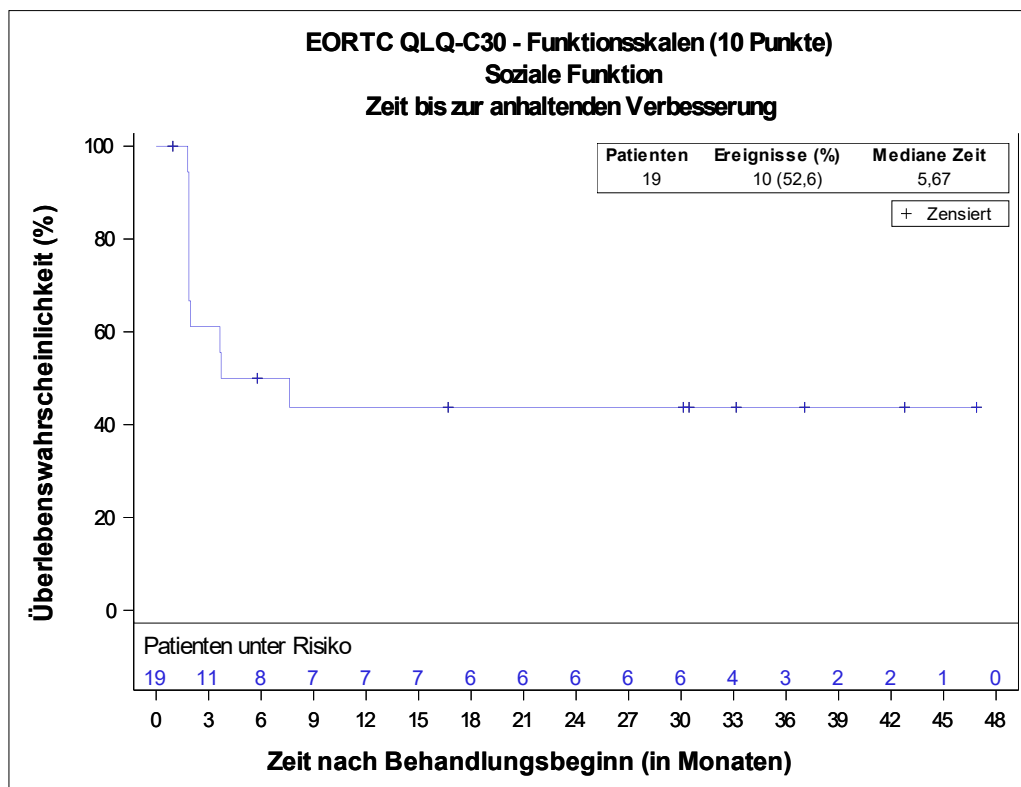
Output Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftdsf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: //illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

//illyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 141: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

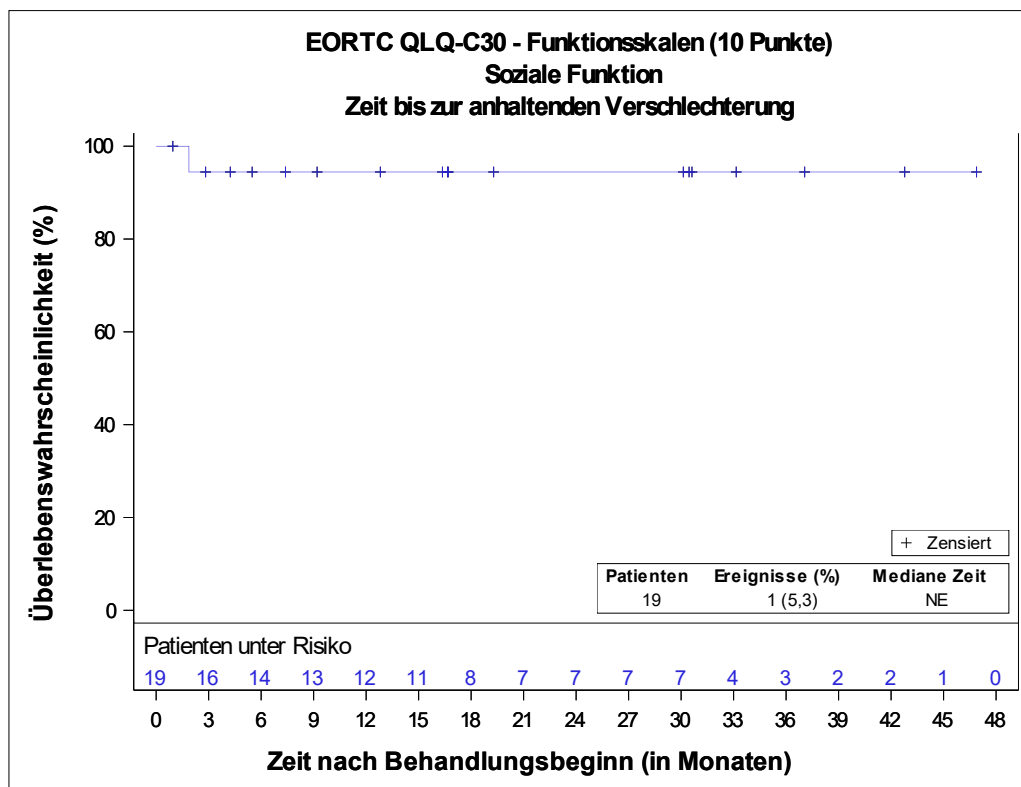
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdasf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 142: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftdbsf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 143: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumornagnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^c	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen (10 Punkte)	
Soziale Funktion	
Erste Verbesserung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (73,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (26,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,97 [1,87; 3,94]
Erste Verschlechterung	
Patienten mit Ereignis, n (%)	5 (26,3)
Zensierte Patienten, n (%)	14 (73,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [27,37; 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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Brookmeyer und Crowley Formel berechnet, in der die Log-Log-Transformation verwendet wurde.</p> <p>c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</p> <p>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 Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

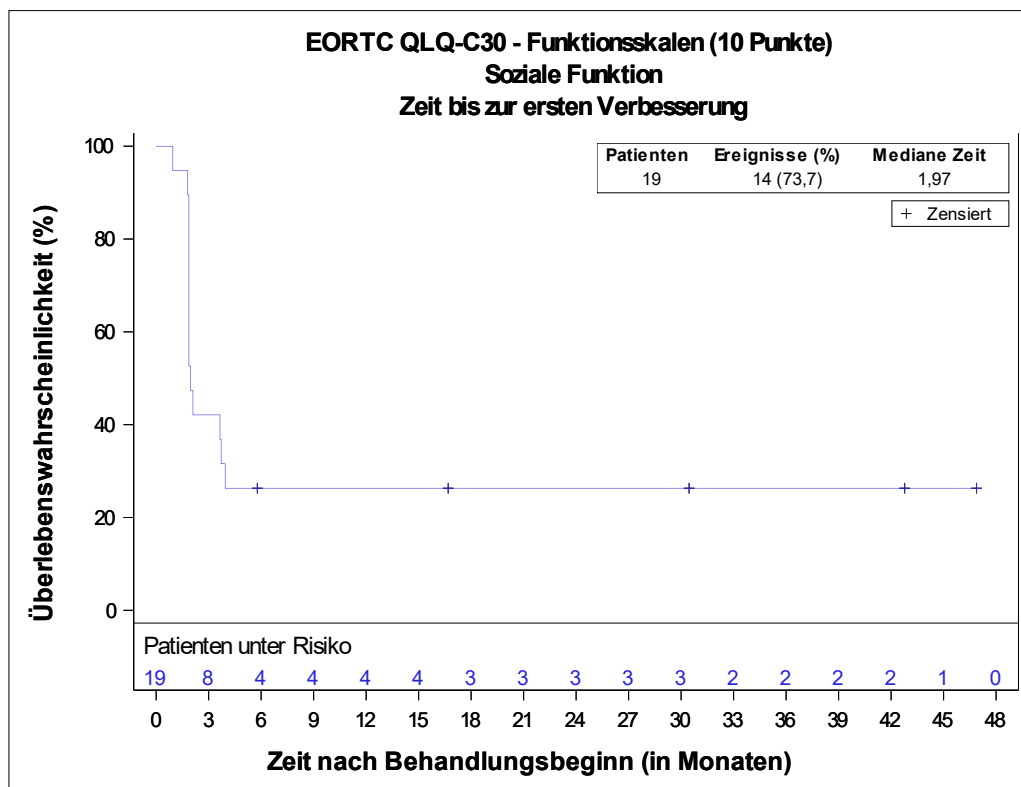
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30tte_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqftfsf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 144: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

Daten der Post Year 2 Visiten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

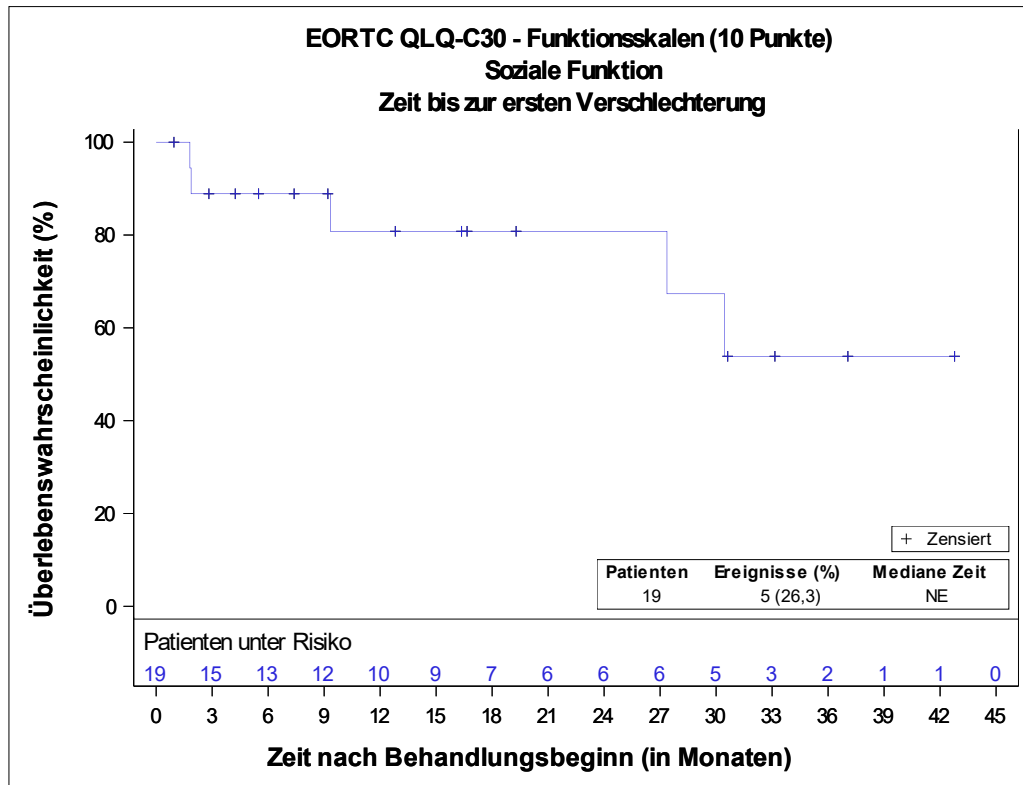
Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftfasf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,

/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Abbildung 145: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht schätzbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung 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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30km_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqftjbsf_10p_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:02

Tabelle 146: Subgruppenanalysen für den 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Auswertbare Behandlungszyklen ^a	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N=26)		
	Verbesserung n (%) ^b	Stabilem Status n (%) ^b	Verschlechterung n (%) ^b
Anteil der Patienten mit			
Primäre Diagnose: Andere^c			
EORTC QLQ-C30 - 10 Punkte			
Soziale Funktion			
Zyklus 3 Tag 1	10 (62,5)	5 (31,3)	1 (6,3)
Zyklus 5 Tag 1	10 (58,8)	6 (35,3)	1 (5,9)
Zyklus 7 Tag 1	8 (61,5)	5 (38,5)	0 (0,0)
Zyklus 9 Tag 1	6 (50,0)	6 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 11 Tag 1	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
Zyklus 13 Tag 1	8 (72,7)	2 (18,2)	1 (9,1)
Zyklus 16 Tag 1	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 19 Tag 1	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
Zyklus 22 Tag 1	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Zyklus 25 Tag 1	2 (50,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Zyklus 28 Tag 1	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Visite zum Ende der Behandlung	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)

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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection.

a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus bei mindestens 10 Patienten der TA Population 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).

c: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

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.

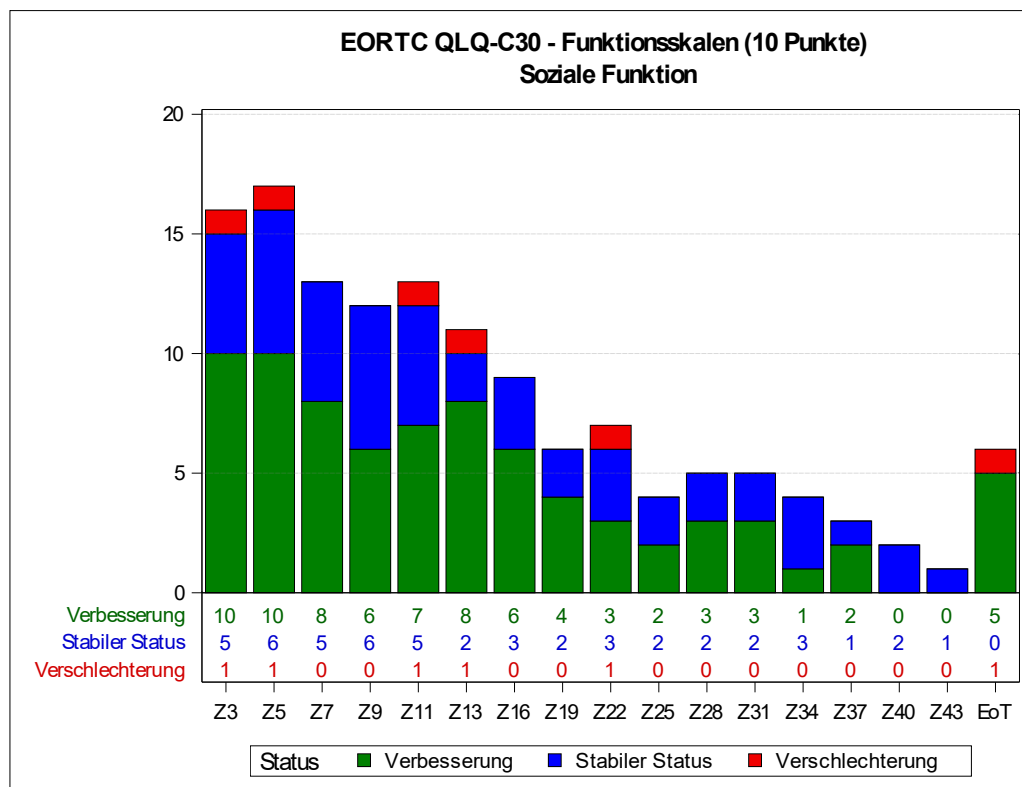
Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl der Patienten mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite als Nenner berechnet.

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 Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30chg_tasg.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsf_ch10p2_tasgoth_eff.rtf
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
25MAY2023 / 04:19

Abbildung 147: 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) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



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; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus. Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Daten der Post Year 2 Visiten wurden zugunsten der Übersichtlichkeit der Abbildung nicht aufgenommen. Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30bc_tasg.sas
 Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqsfbc_10p_tasgoth_eff.rtf
 Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
 /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA
 25MAY2023 / 04:19

Tabelle 148: Subgruppenanalysen für die 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
Primäre Diagnose: Andere^d	
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	
Soziale Funktion	
Baseline^a	
n ^b	19
Mittelwert (STD)	58,8 (33,50)
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 3 Tag 1	
n ^b	16
LS Mean ^c	15,41
[95%-KI] ^c	[7,94, 22,87]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 5 Tag 1	
n ^b	17
LS Mean ^c	17,34
[95%-KI] ^c	[10,13, 24,56]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 7 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	21,44
[95%-KI] ^c	[13,19, 29,69]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 9 Tag 1	
n ^b	12
LS Mean ^c	21,50
[95%-KI] ^c	[12,91, 30,08]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 11 Tag 1	
n ^b	13
LS Mean ^c	22,19
[95%-KI] ^c	[13,94, 30,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 13 Tag 1	
n ^b	11
LS Mean ^c	19,31
[95%-KI] ^c	[10,33, 28,28]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 16 Tag 1	
n ^b	9
LS Mean ^c	16,52
[95%-KI] ^c	[6,61, 26,44]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 19 Tag 1	
n ^b	6
LS Mean ^c	17,23
[95%-KI] ^c	[5,07, 29,40]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 22 Tag 1	

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
n ^b	7
LS Mean ^c	9,77
[95%-KI] ^c	[-1,48, 21,01]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 25 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	19,62
[95%-KI] ^c	[4,71, 34,53]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 28 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	22,88
[95%-KI] ^c	[9,49, 36,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 31 Tag 1	
n ^b	5
LS Mean ^c	22,88
[95%-KI] ^c	[9,49, 36,26]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 34 Tag 1	
n ^b	4
LS Mean ^c	11,29
[95%-KI] ^c	[-3,62, 26,20]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 37 Tag 1	
n ^b	3
LS Mean ^c	28,54
[95%-KI] ^c	[11,34, 45,74]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 40 Tag 1	
n ^b	2
LS Mean ^c	9,54
[95%-KI] ^c	[-11,54, 30,63]
Veränderung gegenüber Baseline, Zyklus 43 Tag 1	
n ^b	1
LS Mean ^c	19,23
[95%-KI] ^c	[-10,66, 49,12]
Veränderung gegenüber Baseline, Visite zum Ende der Behandlung	
n ^b	6
LS Mean ^c	12,39
[95%-KI] ^c	[0,15, 24,63]

Endpunkt Visite Merkmal	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N' = 19) (N = 26)
<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); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p> <p>a: Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis von Selpercatinib. 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. d: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.</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. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.</p>	

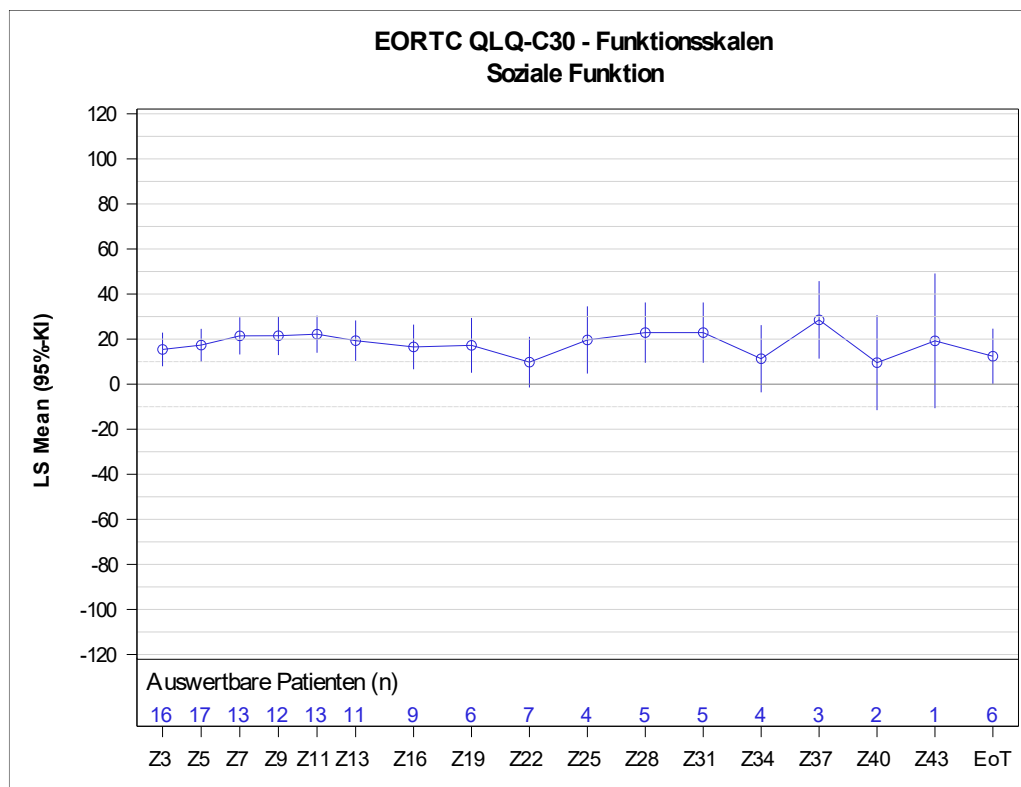
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_qlqc30mmrm_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_qlqsfm_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Abbildung 149: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Subgruppenanalysen - Efficacy Analysis Set - Kohorte Tumornagnostik (Primäre Diagnose: Andere)



EoT: End of Treatment (Visite zum Ende der Behandlung); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); n: Anzahl der Patienten sowohl mit einem Baseline-Wert als auch mit einem Post-Baseline-Wert bei der jeweiligen Visite; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; Z: Zyklus.

Es wurde ein gemischtes Modell mit wiederholenden Messungen (MMRM) mit Baseline und Zeitpunkt als Kovariablen und einer heterogenen und unkorrelierten Kovarianzstruktur der Residuen (Varianzkomponenten) verwendet.

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 Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom.

Die Kohorte Tumornagnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/f_qlqc30lp_tasg.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/output/shared/jan23/TA/f_qlqfslp_tasgoth_eff.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/csr5/data/analysis/restricted,
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_ox_jzja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 04:19

Anhang 4-M3.2.6: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 150: Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 13. Januar 2023) - Safety Analysis Set - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 27)
Primäre Diagnose: Andere^b	
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	27 (100)
CTCAE-Grad < 3	6 (22,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	21 (77,8)
CTCAE-Grad 3	17 (63,0)
CTCAE-Grad 4	2 (7,4)
CTCAE-Grad 5	2 (7,4)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	24 (88,9)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	12 (44,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	12 (44,4)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1 (3,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	3 (11,1)
Therapiebezogener ^a Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (3,7)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt. b: Die Primäre Diagnose 'Andere' umfasst alle Patienten mit einer anderen primären Diagnose als Kolonkarzinom oder Pankreaskarzinom. Die Kohorte Tumoragnostik umfasst Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusion-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinomen.	

Program Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/programs/primary/tfl/jan23/TA/t_sp_anyae_ge_tasg.sas

Output Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/output/shared/jan23/TA/t_sp_anyae_ge_tasgoth_saf.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/csr5/data/analysis/restricted,
/lilly/prd/ly352723/j2g_ox_jja/misc6/data/analysis/shared/TA

25MAY2023 / 03:51

Tabelle 151: Subgruppenanalysen 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 - Kohorte Tumoragnostik (Primäre Diagnose: Andere)

Endpunkt	Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik (N = 27)
Primäre Diagnose: Andere^f	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht)^a	
Jeglicher Schweregrad	10 (37,0)
CTCAE-Grad < 3	6 (22,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	4 (14,8)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	1 (3,7)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt)^b	
Jeglicher Schweregrad	15 (55,6)
CTCAE-Grad < 3	7 (25,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	8 (29,6)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	1 (3,7)
Überempfindlichkeit^c	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^d	
Jeglicher Schweregrad	10 (37,0)
CTCAE-Grad < 3	3 (11,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	7 (25,9)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert^e	
Jeglicher Schweregrad	5 (18,5)
CTCAE-Grad < 3	4 (14,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (3,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0