

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4B – Anhang 4-L2

**(Nicht-adjustierte) indirekte Vergleiche mit den LIBRETTO-001 Daten zum
Datenschnitt vom 30. März 2020**

*Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach
Cabozantinib und/oder Vandetanib*

Stand: 12.03.2021

Die im folgenden dargestellten Analysen berücksichtigen für die Studie LIBRETTO-001 die Daten des Datenschnitts vom 30. März 2020. Die entsprechenden Analysen basierend auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 befinden sich in Modul 4B. Die dort abgeleiteten Aussagen treffen ebenso auf die im folgenden dargestellten Analysen zu.

Die zugrundeliegende Methodik der (nicht-adjustierten) indirekten Vergleiche ist Modul 4B im Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

Inhaltsverzeichnis

4.1	Mortalität: Gesamtüberleben.....	3
4.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben	20
4.3	Morbidität: Tumoransprechen.....	28
4.4	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse.....	29

4.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens

Tabelle 1: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	n	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	143	33,2 [33,2; NE]	15,7
Vergleichstherapie: BSC^a			
EXAM - Patienten mit <i>RET</i> -Mutation ^b	62	21,1 [17,4; NE]	k.A. ^c
EXAM - Patienten mit <i>M918T (RET-)</i> Mutation			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	45	18,8 [14,3; NE]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	45	18,9 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d
EXAM - Gesamter Studienarm			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	111	20,3 [16,4; 26,7]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	111	21,1 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
EXAM - Patienten mit <i>RET</i> -Mutation ^b	107	28,5 [20,8; NE]	k.A. ^c
EXAM - Patienten mit <i>M918T (RET-)</i> Mutation ^b			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	81	33,7 [25,8; NE]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	81	44,3 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d
EXAM - Gesamter Studienarm ^b			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	219	26,0 [22,9; 30,7]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	219	26,6 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d

Studien	n	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
<p>Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Datenschnitt: 15. Juni 2012 c: Die hier dargestellten Daten wurden dem Modul 4A zu Cabozantinib entnommen.¹ Für den Datenschnitt vom 15. Juni 2012 wurde keine mediane Beobachtungsdauer angegeben. Die mediane Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 15. Juni 2011 lag bei 13,9 Monaten.² d: Die Beobachtungsdauer wird lediglich mit „mindestens 42 Monate“ angegeben.³</p>			

Indirekter Vergleich des Gesamtüberlebens basierend auf digitalisierten Kaplan-Meier-Kurven

¹ Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cabozantinib (Cometriq®). Modul 4A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-579/2014-07-21_Modul4A_Cabozantinib.pdf.

² Elisei, R., Schlumberger, M. J., Müller, S. P., Schöffski, P., Brose, M. S., Shah, M. H., Licitra, L., Jarzab, B., Medvedev, V., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E., Wirth, L. J., Ali, H., Hessel, C., Yaron, Y., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. I. 2013. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 31, 3639-46.

³ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol, 28, 2813-9.

Tabelle 2: Vergleich des Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 143	Selpercatinib* LIBRETTO-001 (Subpopulation B - gewichtet ^a) N = 143	Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 81	BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 45
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	33,2 [33,2; NE]	33,2 [33,2; NE]	44,3 ^c [31,1; NE]	18,7 ^c [14; 35,3]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,77 [0,44; 1,33]; p = 0,341			
Selpercatinib* vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,73 [0,42; 1,27]; p = 0,359			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,36 [0,21; 0,62]; p < 0,001			
Selpercatinib* vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,36 [0,20; 0,62]; p < 0,01			
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ⁴ c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

⁴ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol, 28, 2813-9.

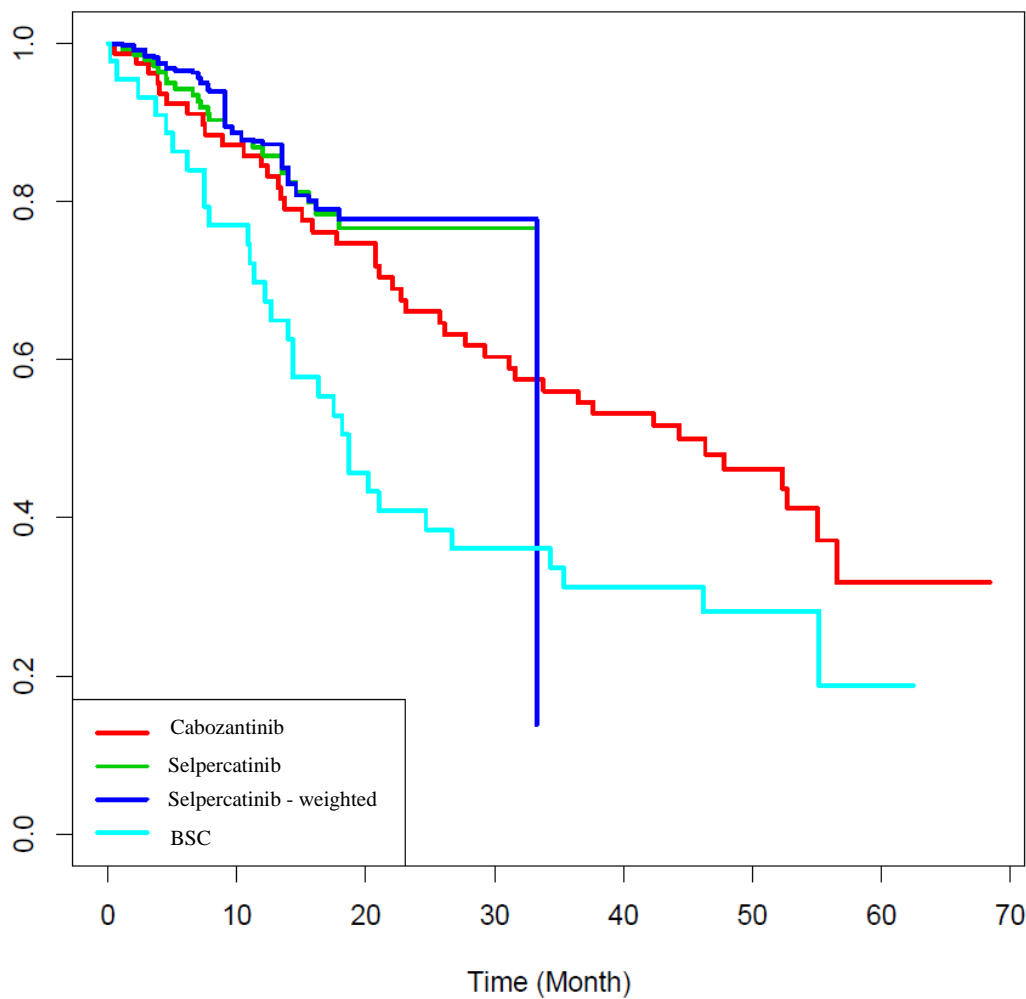


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Anmerkung zu Abbildung 1:

In Datensätzen mit unreifen Daten sind die meisten Beobachtungen zensiert, und typischerweise ist der Median (basierend auf der Kaplan-Meier Kurve) in solchen Fällen nicht schätzbar (d. h., "der Median ist nicht erreicht"). Wenn es sich jedoch bei der spätesten Beobachtung eines Datensatzes zufällig um eine Ereigniszeit handelt, dann ist der Kaplan-Meier Schätzer des Ereignisses/Überlebens jenseits dieses Zeitpunkts Null, selbst wenn die meisten anderen Beobachtungen zensiert sind. In solchen Fällen zeigt die Kaplan-Meier Kurve am Punkt der längsten Ereigniszeit normalerweise einen abrupten Abfall, auch wenn die Ereignis-/Überlebenswahrscheinlichkeit kurz vor diesem Zeitpunkt recht hoch war. Wenn die Kaplan-Meier Kurve wie beschrieben abfällt, ist es zwar möglich, einen Median zu berechnen; dieser Wert kann jedoch nicht sinnvoll interpretiert werden und stellt höchstwahrscheinlich eine deutliche Unterschätzung des wahren Medians dar.

Sensitivitätsanalyse 1

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit M918T (RET-)Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Tabelle 3: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 1) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten) N = 255	Selpercatinib* LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten - gewichtet ^a) N = 255	Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 81	BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 45
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	33,2 [33,2; NE]	33,2 [33,2; NE]	44,3 ^c [31,1; NE]	18,7 ^c [14; 35,3]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,49 [0,29; 0,85]; p = 0,011			
Selpercatinib* vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,24 [0,12; 0,49]; p < 0,01			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,23 [0,13; 0,39], p < 0,001			
Selpercatinib* vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,11 [0,05; 0,22], p < 0,001			
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ⁵ c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

⁵ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol, 28, 2813-9.

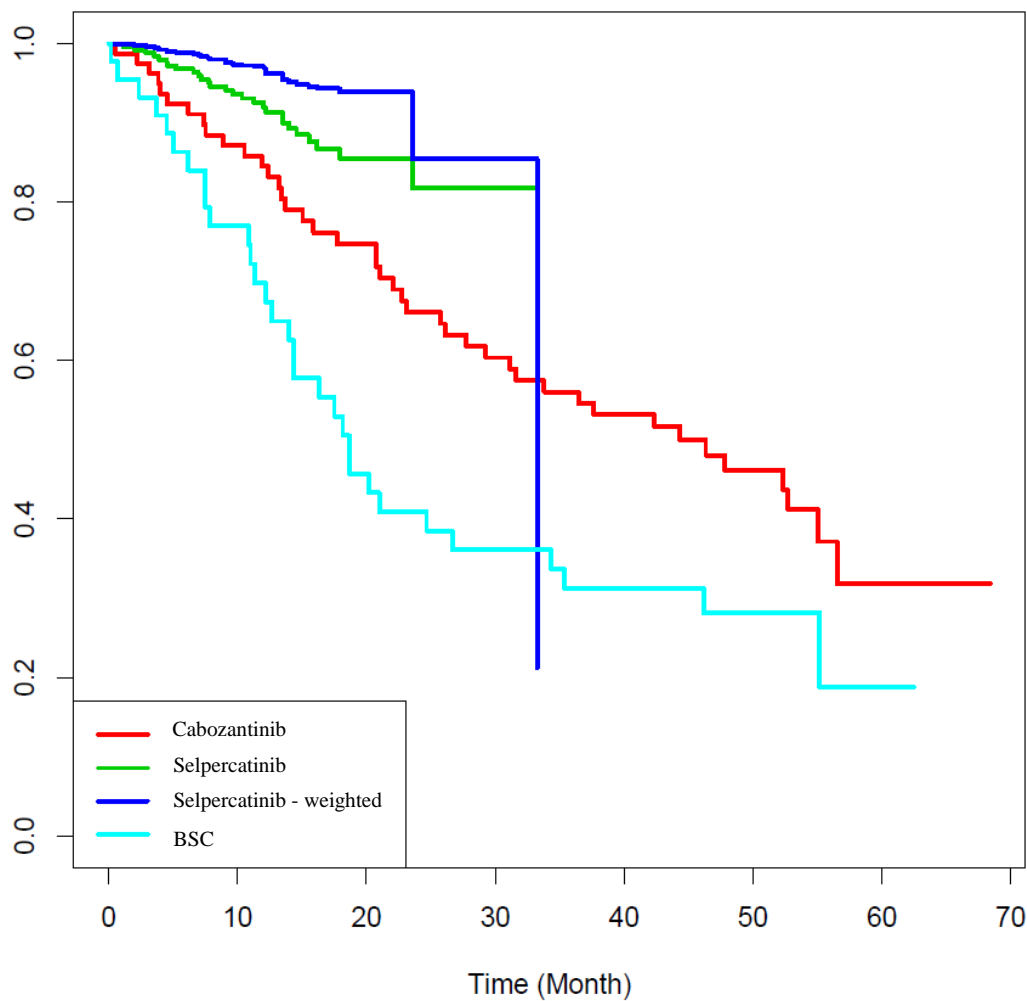


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 1) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Anmerkung zu Abbildung 2:

In Datensätzen mit unreifen Daten sind die meisten Beobachtungen zensiert, und typischerweise ist der Median (basierend auf der Kaplan-Meier Kurve) in solchen Fällen nicht schätzbar (d. h., "der Median ist nicht erreicht"). Wenn es sich jedoch bei der spätesten Beobachtung eines Datensatzes zufällig um eine Ereigniszeit handelt, dann ist der Kaplan-Meier Schätzer des Ereignisses/Überlebens jenseits dieses Zeitpunkts Null, selbst wenn die meisten anderen Beobachtungen zensiert sind. In solchen Fällen zeigt die Kaplan-Meier Kurve am Punkt der längsten Ereigniszeit normalerweise einen abrupten Abfall, auch wenn die Ereignis-/Überlebenswahrscheinlichkeit kurz vor diesem Zeitpunkt recht hoch war. Wenn die Kaplan-Meier Kurve wie beschrieben abfällt, ist es zwar möglich, einen Median zu berechnen; dieser Wert kann jedoch nicht sinnvoll interpretiert werden und stellt höchstwahrscheinlich eine deutliche Unterschätzung des wahren Medians dar.

Sensitivitätsanalyse 2

Daher wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Daten der ITT-Population aus der EXAM-Studie denen der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Tabelle 4: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 2) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 143	Cabozantinib EXAM (ITT Population ^a) N = 219	BSC EXAM (ITT Population ^a) N = 111
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	33,2 [33,2; NE]	26,6 ^b [23,7; 31,7]	21,2 ^b [17,2; 34,2]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,52 [0,33; 0,80]; p < 0,01		
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,40 [0,25; 0,64]; p < 0,001		
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ⁶ b: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.			

⁶ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*, 28, 2813-9.

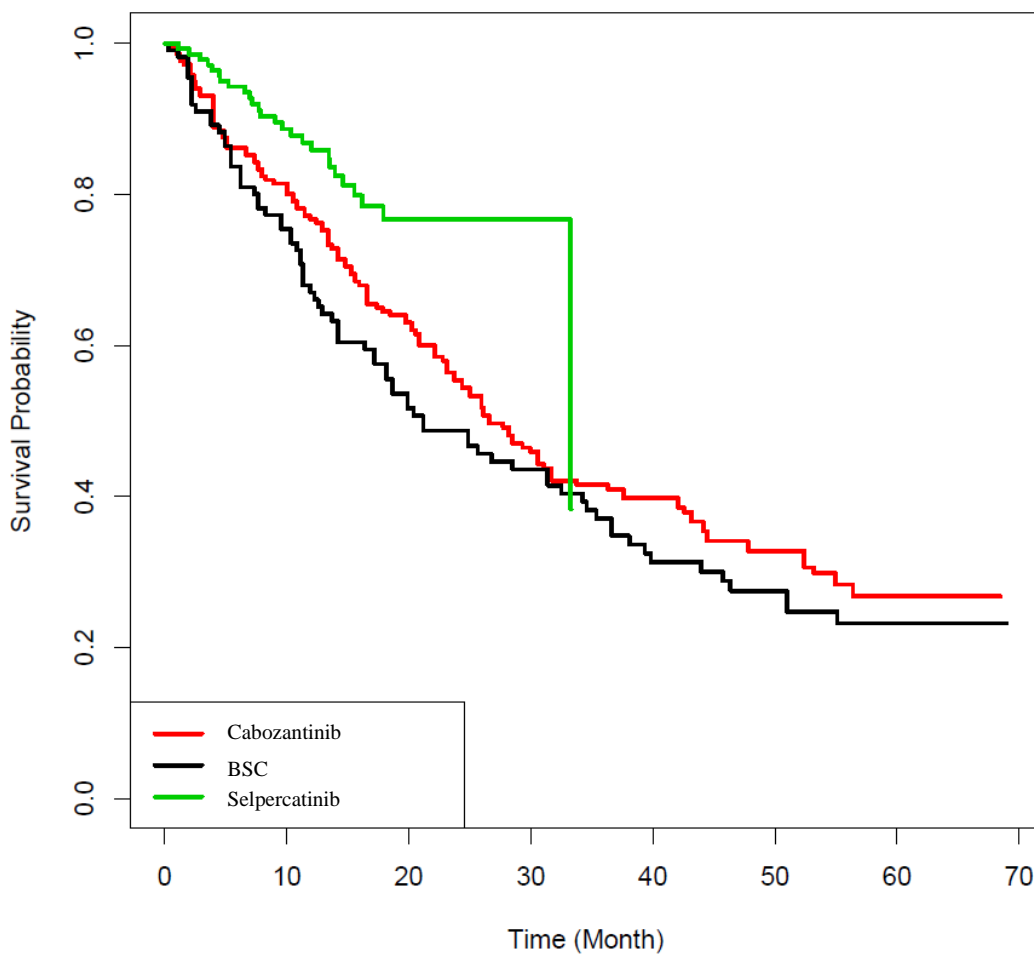


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 2) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Anmerkung zu Abbildung 3:

In Datensätzen mit unreifen Daten sind die meisten Beobachtungen zensiert, und typischerweise ist der Median (basierend auf der Kaplan-Meier Kurve) in solchen Fällen nicht schätzbar (d. h., "der Median ist nicht erreicht"). Wenn es sich jedoch bei der spätesten Beobachtung eines Datensatzes zufällig um eine Ereigniszeit handelt, dann ist der Kaplan-Meier Schätzer des Ereignisses/Überlebens jenseits dieses Zeitpunkts Null, selbst wenn die meisten anderen Beobachtungen zensiert sind. In solchen Fällen zeigt die Kaplan-Meier Kurve am Punkt der längsten Ereigniszeit normalerweise einen abrupten Abfall, auch wenn die Ereignis-/Überlebenswahrscheinlichkeit kurz vor diesem Zeitpunkt recht hoch war. Wenn die Kaplan-Meier Kurve wie beschrieben abfällt, ist es zwar möglich, einen Median zu berechnen; dieser Wert kann jedoch nicht sinnvoll interpretiert werden und stellt höchstwahrscheinlich eine deutliche Unterschätzung des wahren Medians dar.

Sensitivitätsanalyse 3

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Daten für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation den Patienten mit M918T (RET-)Mutation aus Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Tabelle 5: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation) N = 98	Selpercatinib* LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation - gewichtet ^a) N = 98	Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 81	BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 45
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	33,2 [33,2; NE]	33,2 [33,2 NE]	44,3 ^c [31,1; NE]	18,7 ^c [14; 35,3]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	1,04 [0,58; 1,88]; p = 0,89			
Selpercatinib* vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,95 [0,52; 1,73]; p = 0,89			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,48 [0,27; 0,86], p = 0,013			
Selpercatinib* vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,46 [0,25; 0,84], p = 0,026			
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Schlumberger et al. 2017 [REF] (Datenschnitt: 28. August 2014) c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

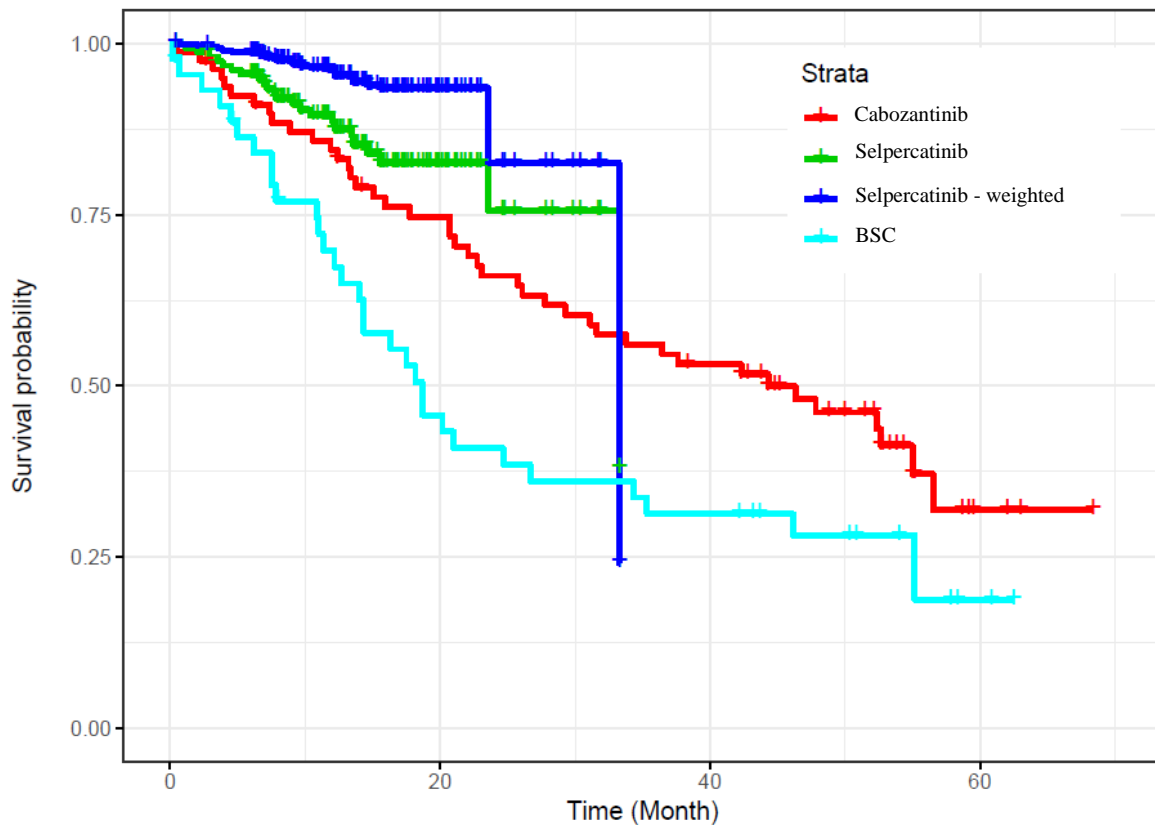


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 3) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Anmerkung zu Abbildung 4:

In Datensätzen mit unreifen Daten sind die meisten Beobachtungen zensiert, und typischerweise ist der Median (basierend auf der Kaplan-Meier Kurve) in solchen Fällen nicht schätzbar (d. h., "der Median ist nicht erreicht"). Wenn es sich jedoch bei der spätesten Beobachtung eines Datensatzes zufällig um eine Ereigniszeit handelt, dann ist der Kaplan-Meier Schätzer des Ereignisses/Überlebens jenseits dieses Zeitpunkts Null, selbst wenn die meisten anderen Beobachtungen zensiert sind. In solchen Fällen zeigt die Kaplan-Meier Kurve am Punkt der längsten Ereigniszeit normalerweise einen abrupten Abfall, auch wenn die Ereignis-/Überlebenswahrscheinlichkeit kurz vor diesem Zeitpunkt recht hoch war. Wenn die Kaplan-Meier Kurve wie beschrieben abfällt, ist es zwar möglich, einen Median zu berechnen; dieser Wert kann jedoch nicht sinnvoll interpretiert werden und stellt höchstwahrscheinlich eine deutliche Unterschätzung des wahren Medians dar.

Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten

Tabelle 6: Vergleich der Überlebensraten – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =143)	86,9 % [81,2; 92,9]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	84,5 % ^d [76,8; 92,9]	1,03 [0,92; 1,16] p = 0,559
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	69,8% ^d [57,3; 85,0]	1,25 [1,02; 1,55] p = 0,012
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =143)	76,7 % [68,6; 85,7]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	66,1 % ^d [56,1; 77,9]	1,16 [0,97; 1,38] p = 0,117
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	40,9 % ^d [28,4; 58,8]	1,88 [1,33; 2,78] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell. c: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ⁷ d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

⁷ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*, 28, 2813-9.

Sensitivitätsanalyse 1

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit M918T (RET-)Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Tabelle 7: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 1) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N =255)	92,7 6 % [89,2; 96,1]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	84,5 % ^d [76,8; 92,9]	1,10 [1,00; 1,22] p = 0,03
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	69,8% ^d [57,3; 85,0]	1,33 [1,10; 1,64] p < 0,001
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N =255)	81,8 % [73,4; 91,2]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	66,1 % ^d [56,1; 77,9]	1,24 [1,04; 1,44] p = 0,005
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	40,9 % ^d [28,4; 58,8]	2,00 [1,43; 2,94] p < 0,001

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.</p> <p>a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet.</p> <p>b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell.</p> <p>c: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ⁸</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p>		

⁸ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*, 28, 2813-9.

Sensitivitätsanalyse 2

Daher wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Daten der ITT-Population aus der EXAM-Studie denen der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Tabelle 8: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 2) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =143)	86,9 % [81,2; 92,9]	
Cabozantinib EXAM (ITT-Population ^c , N = 219)	76,7 % ^d [71,2; 82,6]	1,13 [1,03; 1,25] p = 0,021
BSC EXAM (ITT-Population ^c , N = 111)	67,0 % ^d [58,7; 76,5]	1,30 [1,12; 1,51] p < 0,001
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =143)	76,7 % [68,6; 85,7]	
Cabozantinib EXAM (ITT-Population ^c , N = 219)	55,4 % ^d [49,0; 62,6]	1,39 [1,20; 1,62] p < 0,001
BSC EXAM (ITT-Population ^c , N = 111)	48,7 % ^d [40,1; 59,2]	1,58 [1,28; 1,95] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell. c: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ⁹ d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

⁹ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*, 28, 2813-9.

Sensitivitätsanalyse 3

Da keine Kaplan-Meier-Kurve für die Patienten mit RET-Mutation aus der Studie EXAM vorliegt, wurde jene für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation herangezogen und diese Daten der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Daten für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation den Patienten mit M918T (RET-)Mutation aus Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Tabelle 9: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate ≥ 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation; N =98) Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81) BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	89,5 % [84,5; 94,7] 84,5 % ^d [76,8; 92,9] 69,8 % ^d [57,3; 85,0]	 1,06 [0,95; 1,20] p = 0,269 1,28 [1,06; 1,60] p = 0,003
Überlebensrate ≥ 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation; N =98) Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81) BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	72,5 % [62,5; 84,3] 66,1 % ^d [56,1; 77,9] 40,9 % ^d [28,4; 58,8]	 1,10 [0,89; 1,32] p = 0,418 1,77 [1,24; 2,64] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell. c: aus Schlumberger et al. 2017 (Datenschnitt: 28. August 2014) ¹⁰ d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

¹⁰ Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol, 28, 2813-9.

4.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Gegenüberstellung des berichteten medianen PFS

Tabelle 10: Gegenüberstellung des berichteten medianen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	n	Medianes Progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	143	NE [20,0; NE]	13,9
Vergleichstherapie: BSC^a			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	62	4,6 [2,96; 5,52]	13,9
EXAM - Gesamter Studienarm ^b	111	4,0 [2,97; 5,43]	13,9
Wells et al. 2012	50	18 [k.A.; k.A.]	24,0
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	107	13,7 [10,9; 16,5]	13,9
EXAM - Gesamter Studienarm ^b	219	11,2 [8,4; 13,7]	13,9
Vergleichstherapie: Vandetanib			
Robinson et al. 2010	19	15,8 [3,4; 39,6]	k.A.
Wells et al. 2010	30	27,9 [19,4; NE]	k.A.
Wells et al. 2012	137	29,0 [k.A.; k.A.]	24,0
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection.			
a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfswise zur Beschreibung einer BSC herangezogen.			
b: Datenschnitt: 6. April 2011.			

Indirekter Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) basierend auf digitalisierten Kaplan-Meier-Kurven

Tabelle 11: Vergleich des progressionsfreien Überlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 143	Selpercatinib* LIBRETTO-001 (Subpopulation B - gewichtet ^a) N = 143	Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET- Mutation ^b) N = 107	BSC EXAM (Patienten mit RET- Mutation ^b) N = 62
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [24,4; NE] ^c	NE [24,4; NE]	13,6 ^d [11,1; 14,0]	4,63 ^d [3,02; 5,44]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,23 [0,15; 0,35]; p < 0,001			
Selpercatinib* vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,23 [0,15; 0,35]; p < 0,001			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,11 [0,07; 0,17]; p < 0,001			
Selpercatinib* vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,11 [0,07; 0,19]; p < 0,001			
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Sherman et al. 2016 (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011) ¹¹ c: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert hier auf der log-Transformation. d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

¹¹ Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. Cancer, 122, 3856-64.

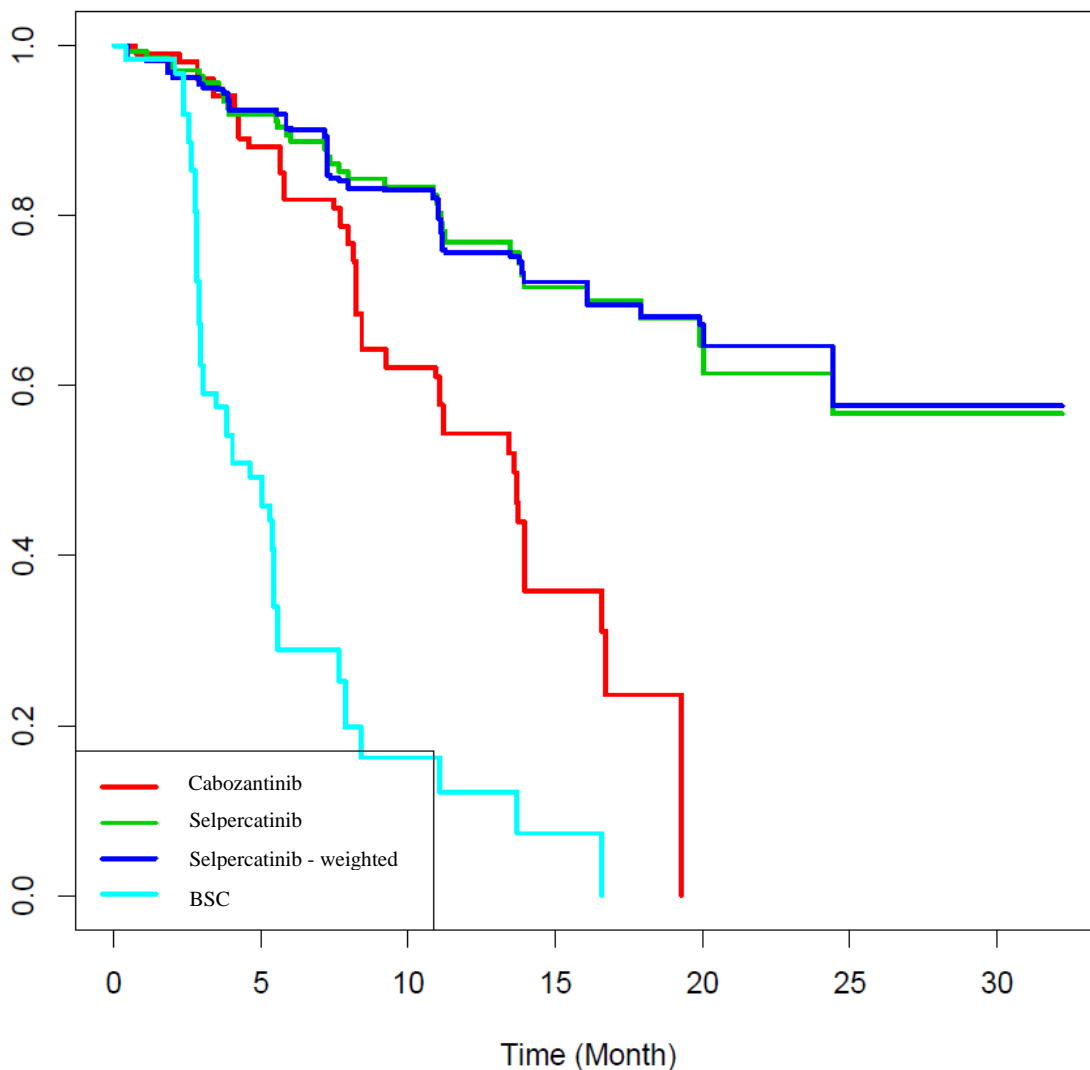


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Sensitivitätsanalyse

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit RET-Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Tabelle 12: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten) N = 255	Selpercatinib* LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten - gewichtet ^a) N = 255	Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET- Mutation ^b) N = 107	BSC EXAM (Patienten mit RET- Mutation ^b) N = 62
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [24,4; NE] ^c	24,4 [23,6; NE]	13,6 ^d [11,1; 14,0]	4,63 ^d [3,02; 5,44]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,17 [0,12; 0,25]; p < 0,001			
Selpercatinib* vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,12 [0,08; 0,18]; p < 0,001			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,07 [0,05; 0,11], p < 0,001			
Selpercatinib* vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,05 [0,03; 0,9], p < 0,001			
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Sherman et al. 2016 (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011) ¹² c: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert hier auf der log-Transformation. d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

¹² Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. Cancer, 122, 3856-64.

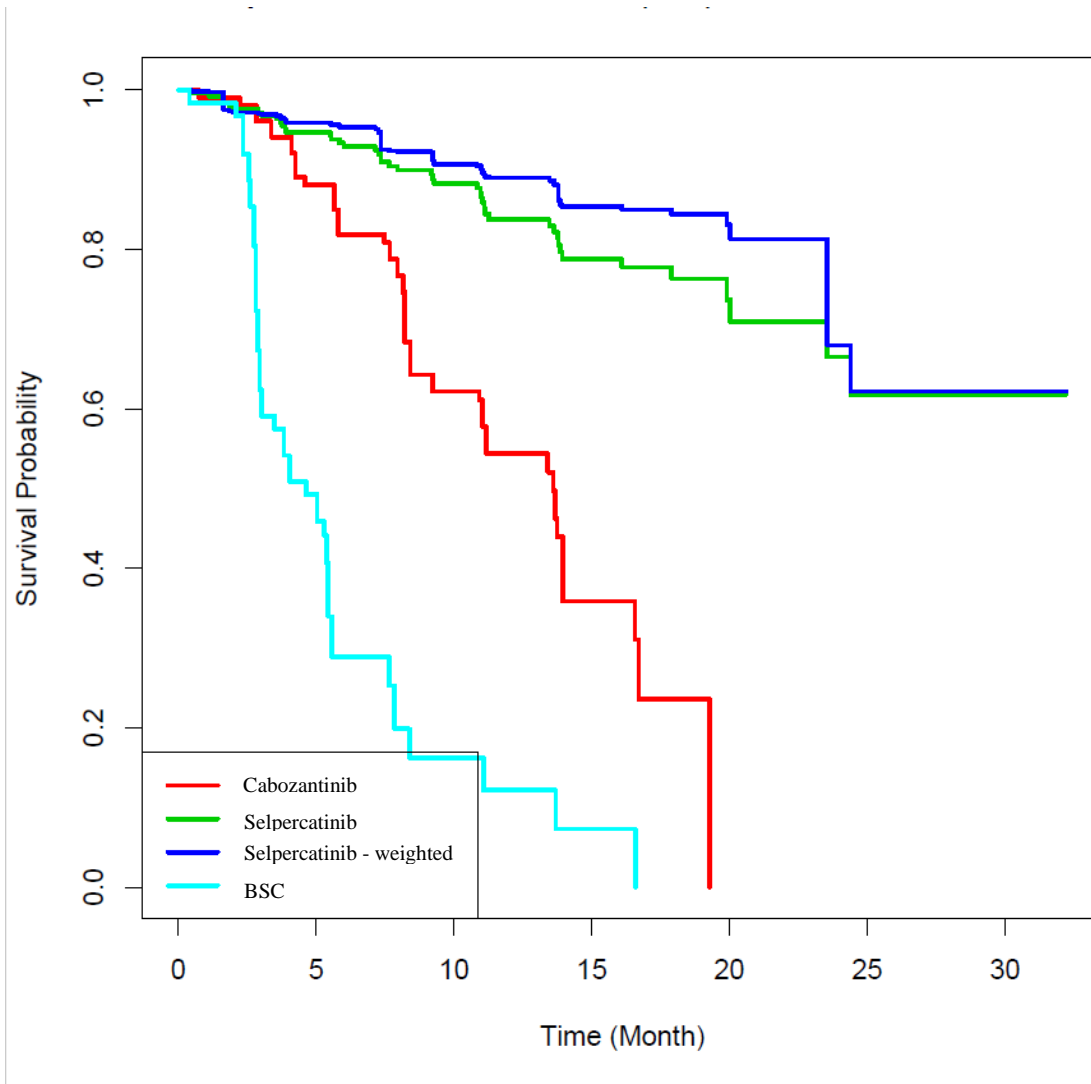


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens

Tabelle 13: Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT 1-Jahres-Rate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =143)	76,9 [69,5; 85,2]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	54,4 % ^d [45,2; 65,4]	1,41 [1,17; 1,73] p < 0,001
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	12,2 % ^d [6,0; 24,8]	6,30 [3,10; 11,45] p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =143)	61,4 [50,3; 75,1]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	0 % ^e	-
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	0 % ^e	-
<p>BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet.</p> <p>b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell.</p> <p>c: aus Sherman et al. 2016 (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011)¹³</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p> <p>e: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mind. 24 Monaten.</p>		

¹³ Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. Cancer, 122, 3856-64.

Sensitivitätsanalyse

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit RET-Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Tabelle 14: Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT 1-Jahres-Rate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N =255)	81,9 % [76,8; 87,4]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	54,4 % ^d [45,2; 65,4]	1,51 [1,26; 1,82] p < 0,001
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	12,2 % ^d [6,0; 24,8]	6,71 [3,32; 12,16] p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N =255)	61,7 % [50,4; 75,6]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	0 % ^e	-
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	0 % ^e	-
<p>BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet.</p> <p>b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell.</p> <p>c: aus Sherman et al. 2016 (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011)¹⁴</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p> <p>e: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mind. 24 Monaten.</p>		

¹⁴ Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. Cancer, 122, 3856-64.

4.3 Morbidität: Tumoransprechen

Tabelle 15: Ergebnisse für die Objektive Ansprechrates – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	n	Patienten mit Ereignis	ORR
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	143	99	69,2%
Vergleichstherapie: BSC^a			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	62	0	0%
Wells et al. 2012	50	8	16%
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	101	32	32,0%
Kurzrock et al. 2011	37	10	27,0%
Vergleichstherapie: Vandetanib			
Robinson et al. 2010	19	3	15,8%
Wells et al. 2010	30	6	20,0%
Wells et al. 2012	137	71	51,8%
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care; ORR: Objektive Ansprechrates. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Datenschnitt: 6. April 2011			

Tabelle 16: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	n	Patienten mit Ereignis	DCR
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	143	130	90,9%
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
Kurzrock et al. 2011	37	25	67,6%
Vergleichstherapie: Vandetanib			
Robinson et al. 2010	19	13	68,4%
Wells et al. 2010	30	22	73,3%
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care; DCR: Krankheitskontrollrate. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen.			

4.4 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	153 (100)
Vergleichstherapie: BSC^a		
EXAM ^b	109	103 (94,5)
Wells et al. 2012 ^b	99	90 (90,9)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	214 (100,0)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	18 (94,7)
Wells et al. 2010	30	30 (100,0)
Wells et al. 2012 ^b	231	230 (99,6)
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 18: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	98 (64,1)
Vergleichstherapie: BSC^a		
EXAM ^b	109	41 (37,6)
Wells et al. 2012 ^b	99	24 (24,2)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	163 (76,2)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	6 (31,6)
Wells et al. 2010	30	24 (80,0)
Wells et al. 2012 ^b	231	128 (55,4)
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 19: Ergebnisse für therapiebezogene unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	139 (90,8)
Vergleichstherapie: BSC^a		
Wells et al. 2012 ^b	99	59 (59,6)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	17 (89,5)
Wells et al. 2010	30	30 (100,0)
Wells et al. 2012 ^b	231	222 (96,1)
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**20: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	57 (37,3)
Vergleichstherapie: BSC^a		
EXAM ^b	109	25 (22,9)
Wells et al. 2012 ^b	99	13 (13,1)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	90 (42,1)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	4 (21,1)
Wells et al. 2010	30	11 (36,7)
Wells et al. 2012 ^b	231	71 (30,7)
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 21: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	10 (6,5)
Vergleichstherapie: BSC^{a n}		
EXAM ^b	109	9 (8,3)
Wells et al. 2012 ^b	99	3 (3,0)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	33 (15,4)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	3 (15,8)
Wells et al. 2010	30	7 (23,3)
Wells et a. 2012 ^b	231	28 (12,1)
Daten aus LIBRETTO-001 zum Datenschnitt: 30. März 2020. BSC: Best Supportive Care. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Den Studien zur Vergleichstherapie konnten zudem Angaben zu den unerwünschten Ereignissen Diarrhö und Hypertonie entnommen werden, daher werden die Ereignisraten für diese im Folgenden gegenübergestellt.

Tabelle 22: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse Diarrhö und Hypertonie – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n, (%)
Unerwünschtes Ereignis: Diarrhö^a		
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	53 (34,6)
Vergleichstherapie: BSC^b		
Wells et a. 2012 ^c	99	26 (26,3)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	9 (47,4)
Wells et a. 2012 ^c	231	130 (56,3)
Unerwünschtes Ereignis: Hypertonie^d		
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	153	57 (37,3)
Vergleichstherapie: BSC^b		
Wells et a. 2012 ^c	99	5 (5,1)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n, (%)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Wells et al. 2012 ^c	231	73 (31,6)
<p>BSC: Best Supportive Care. a: Preferred Term „Diarrhö“. b: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. c: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen. d: Preferred Term „Hypertonie“.</p>		