

*Selpercatinib (Retsevmo®)*

Lilly Deutschland GmbH

**Modul 4 B Anhang 4-L**

**Ergebnisse der indirekten Vergleiche für  
Teilpopulation MTC A**

*Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC*

Stand: 30.09.2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche).....</b>	<b>5</b>
Tabelle 4-1 (Anhang 4-L): Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	5
Abbildung 4-1 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	6
<b>Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche).....</b>	<b>7</b>
Tabelle 4-2 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - EXAM und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	7
Abbildung 4-2 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - EXAM und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	8
Tabelle 4-3 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	9
Abbildung 4-3 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	10
Tabelle 4-4 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	11
Abbildung 4-4 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	12

Tabelle 4-5 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Valerio et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	13
Abbildung 4-5 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Valerio et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	14
<b>Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) .....</b>	<b>15</b>
Tabelle 4-6 (Anhang 4-L): Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	15
Tabelle 4-7 (Anhang 4-L): Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - Studie 008 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	17
Tabelle 4-8 (Anhang 4-L): Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A .....	19
Tabelle 4-9 (Anhang 4-L): Vergleich der Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	21
Abbildung 4-6 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	22
Tabelle 4-10 (Anhang 4-L): Vergleich der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	23
Abbildung 4-7 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	24
<b>Sicherheit – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche) .....</b>	<b>25</b>
Tabelle 4-11 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - Valerio et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	25

Tabelle 4-12 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	26
Tabelle 4-13 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) – Studie 008 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	28
Tabelle 4-14 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - EXAM und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	30
Tabelle 4-15 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte* indirekte Vergleiche) - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A.....	32

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

## Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

**Tabelle 4-1 (Anhang 4-L): Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 127 <sup>**</sup> )	Cabozantinib or Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) <sup>c</sup> (N = 36)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Medianes OS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	53,36 <sup>d</sup> [28,11; 134,00]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Cabozantinib or Vandetanib HR [95%-KI]	0,20 [0,08; 0,50]	0,19 [0,07; 0,49]	
p-Wert	p = 0,001 <sup>e</sup>	p = 0,001 <sup>e</sup>	
OS Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥12 Monate[95%-KI]	0,99 [0,95; 1,00]	0,99 [0,94; 1,00]	0,94 <sup>d</sup> [0,78; 0,99]
≥24 Monate[95%-KI]	0,95 [0,89; 0,98]	0,96 [0,90; 0,99]	0,78 <sup>d</sup> [0,60; 0,89]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht um mit Registry study + Koehler et al. Übereinstimmung zu erreichen. c: Registry study + Koehler et al. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

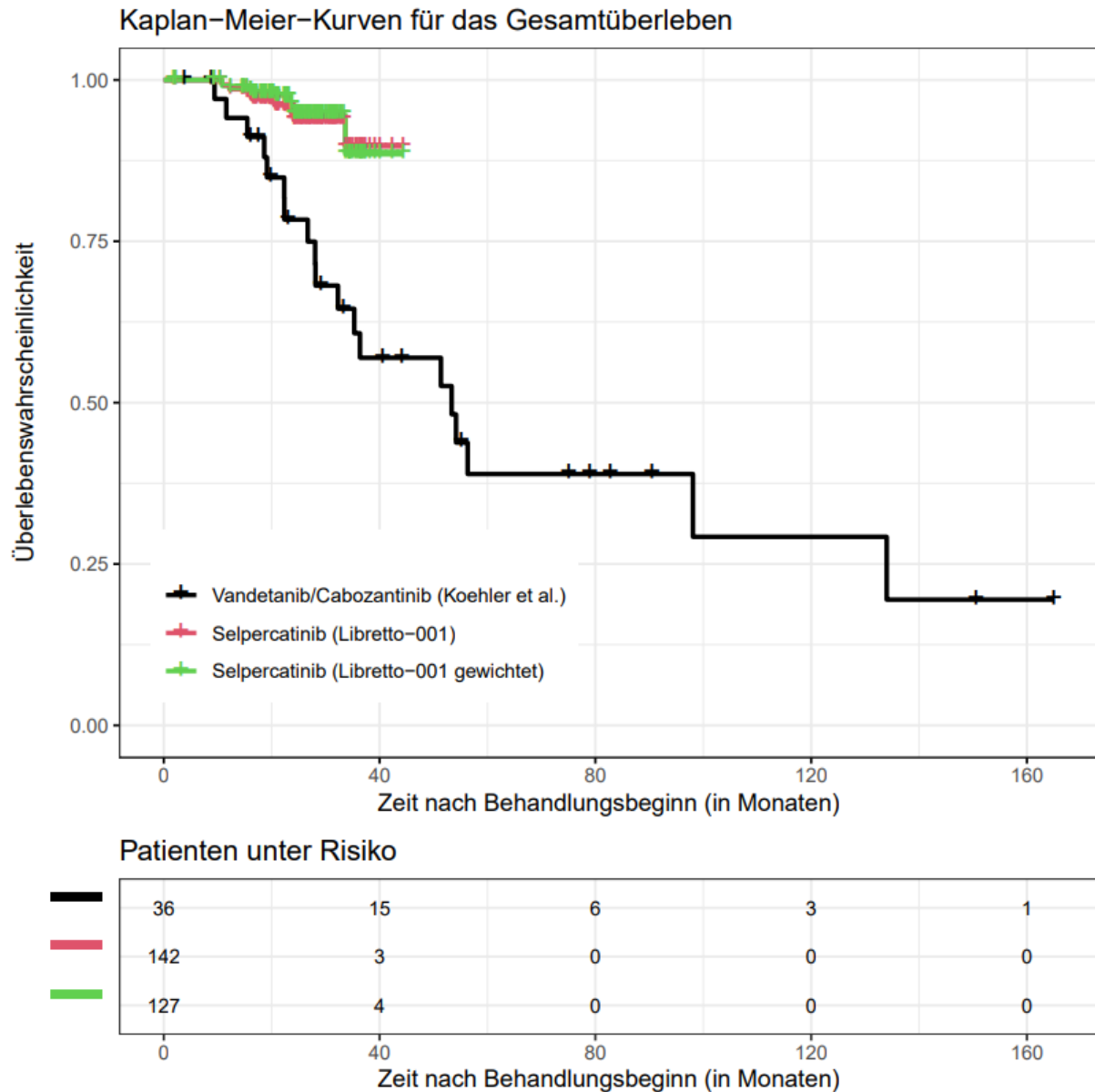
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_os\_reg.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/registry

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-1 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

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

### Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

**Tabelle 4-2 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - EXAM und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 115 <sup>**</sup> )	Cabozantinib (EXAM) <sup>c</sup> (N = 107)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	13,77 <sup>d</sup> [11,00; NR]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Cabozantinib HR [95%-KI]	0,14 [0,08; 0,26]	0,14 [0,07; 0,27]	
p-Wert	p <0,001 <sup>e</sup>	p <0,001 <sup>e</sup>	
PFS Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥6 Monate[95%-KI]	0,98 [0,93; 0,99]	0,98 [0,91; 0,99]	0,82 <sup>d</sup> [0,72; 0,89]
≥12 Monate[95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,84; 0,96]	0,55 <sup>d</sup> [0,42; 0,66]
≥24 Monate[95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,82 [0,70; 0,89]	
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung (MKI-Vorbehandlung umfasst die Definition der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren: Cabozantinib, Vandetanib, Sorafenib, Lenvatinib), M918T Mutation um mit EXAM Übereinstimmung zu erreichen. c: EXAM d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

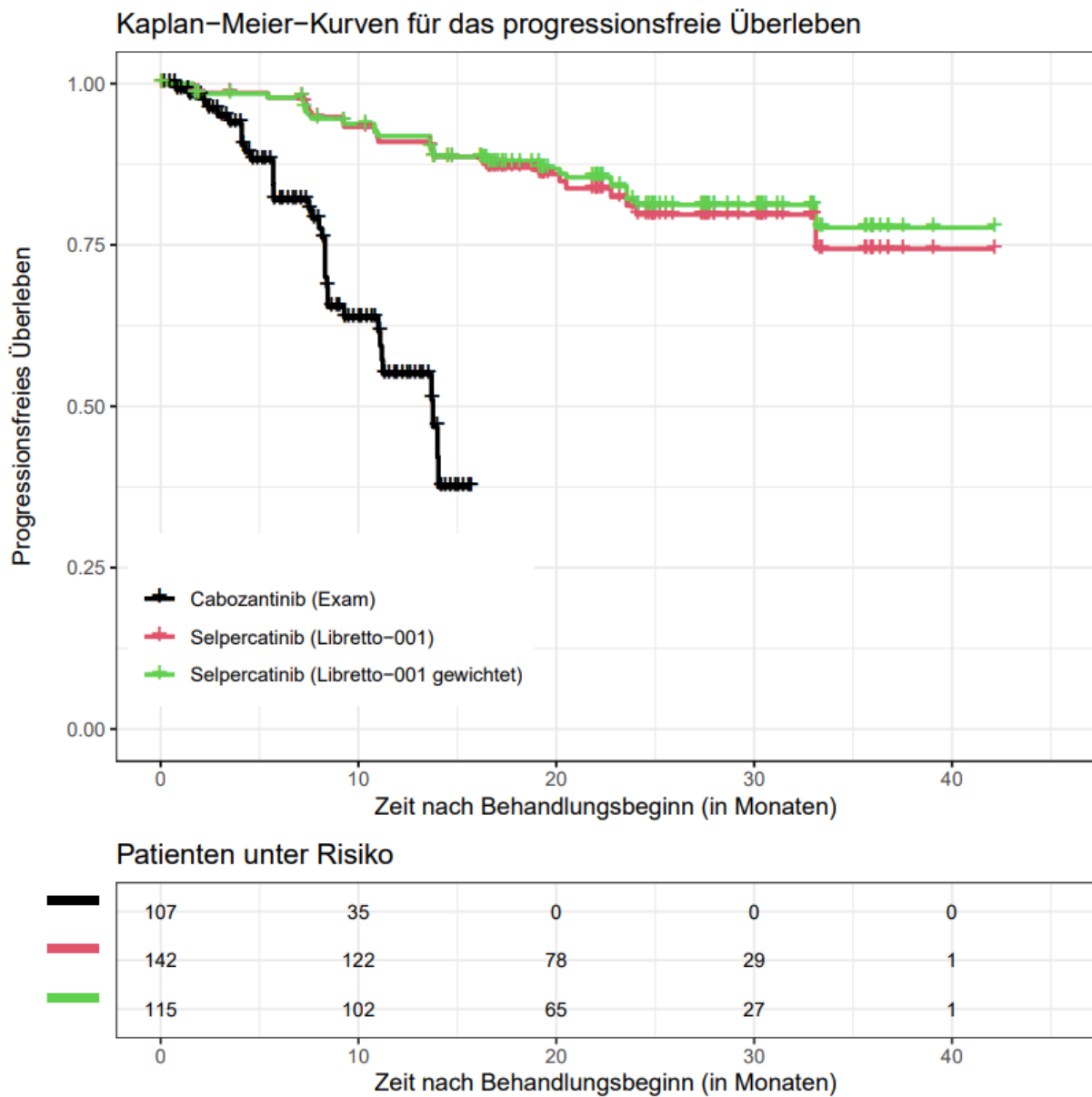
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_pfs\_exam.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/exam

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-2 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - EXAM und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**



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

**Tabelle 4-3 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 127 <sup>**</sup> )	Cabozantinib or Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) <sup>c</sup> (N = 33)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	21,05 <sup>d</sup> [11,22; 29,34]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Cabozantinib or Vandetanib HR [95%-KI]	0,23 [0,13; 0,41]	0,21 [0,11; 0,39]	
p-Wert	p <0,001 <sup>e</sup>	p <0,001 <sup>e</sup>	
PFS Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥12 Monate[95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,85; 0,96]	0,66 <sup>d</sup> [0,47; 0,80]
≥24 Monate[95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,83 [0,74; 0,90]	0,40 <sup>d</sup> [0,23; 0,57]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht um mit Registry study + Koehler et al. Übereinstimmung zu erreichen. c: Registry study + Koehler et al. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

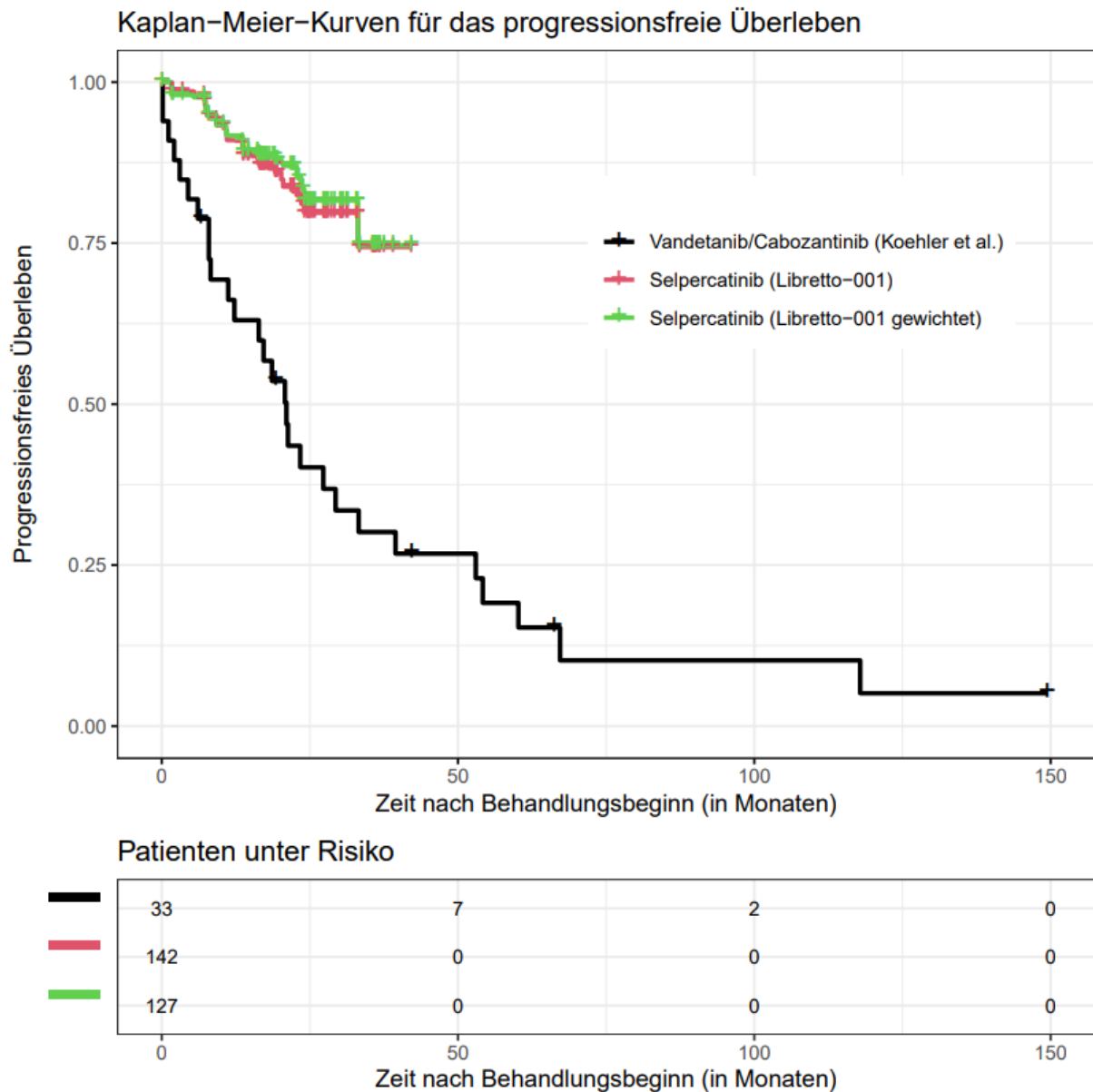
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_pfs\_reg.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/registry

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-3 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

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

**Tabelle 4-4 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 118 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 104) <sup>c</sup> (N = 55)
Zielgröße Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [33,12; NR]	24,94 <sup>d</sup> [14,59; 33,64]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Vandetanib HR [95%-KI]	0,26 [0,15; 0,45]	0,20 [0,11; 0,37]	
p-Wert	p <0,001 <sup>e</sup>	p <0,001 <sup>e</sup>	
PFS Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥12 Monate[95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,93 [0,86; 0,97]	0,73 <sup>d</sup> [0,58; 0,83]
≥24 Monate[95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,87 [0,77; 0,92]	0,50 <sup>d</sup> [0,34; 0,65]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Rasse um mit Studie 104 Übereinstimmung zu erreichen. c: Studie 104 d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

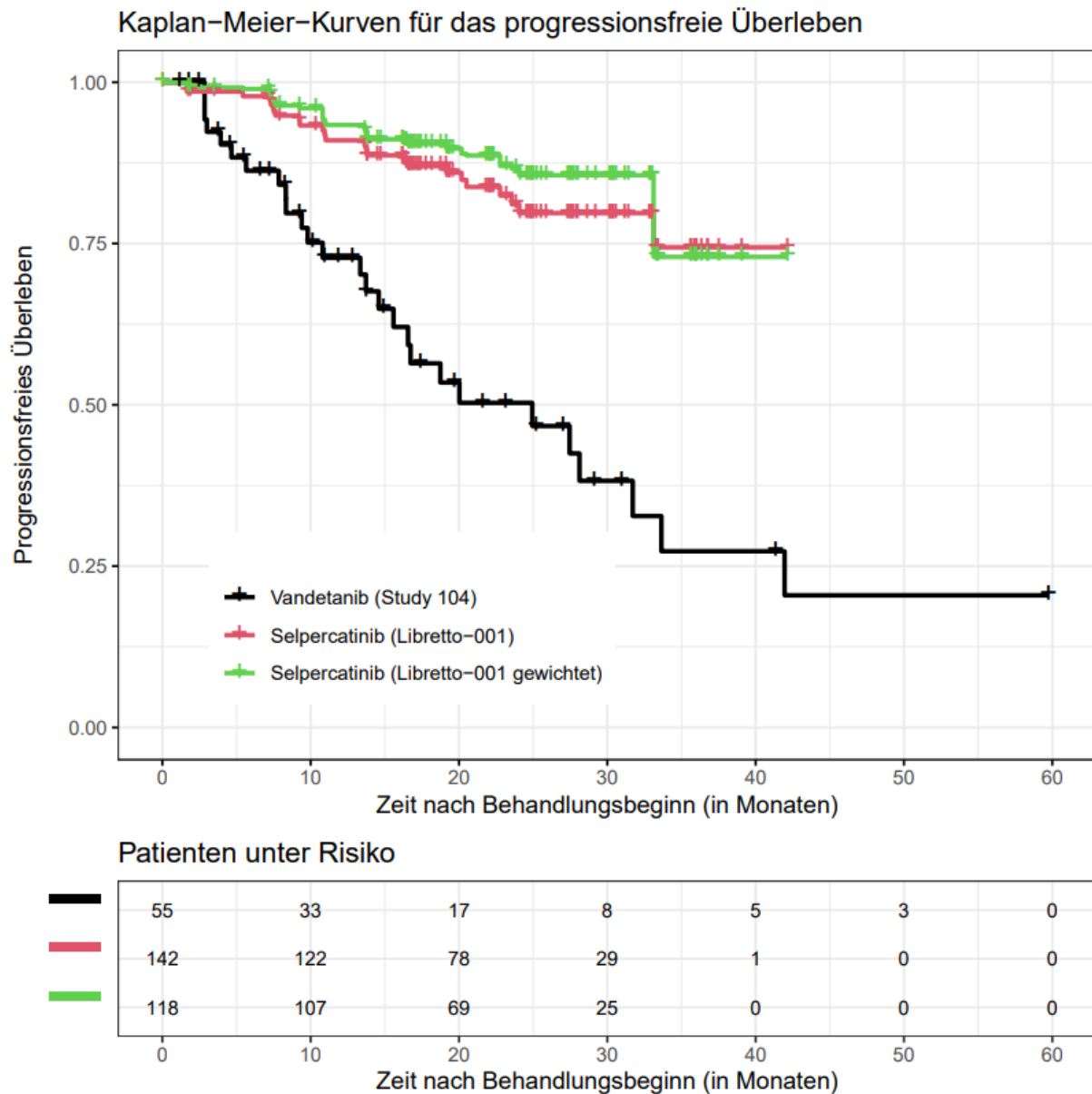
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_pfs\_104.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/Study104

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-4 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

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

**Tabelle 4-5 (Anhang 4-L): Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Valerio et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 119 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Valerio et al.) <sup>c</sup> (N = 79)
Zielgröße Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	47,19 <sup>d</sup> [24,10; NR]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Vandetanib HR [95%-KI]	0,48 [0,27; 0,84]	0,50 [0,28; 0,88]	
p-Wert	p = 0,011 <sup>e</sup>	p = 0,017 <sup>e</sup>	
PFS Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥12 Monate[95%-KI]	0,91 [0,85; 0,95]	0,92 [0,85; 0,96]	0,83 <sup>d</sup> [0,72; 0,90]
≥24 Monate[95%-KI]	0,81 [0,72; 0,87]	0,80 [0,70; 0,87]	0,65 <sup>d</sup> [0,52; 0,76]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinaseinhibitoren; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung (MKI-Vorbehandlung umfasst die Definition der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren: Cabozantinib, Vandetanib, Sorafenib, Lenvatinib) um mit Valerio et al. Übereinstimmung zu erreichen. c: Valerio et al. d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

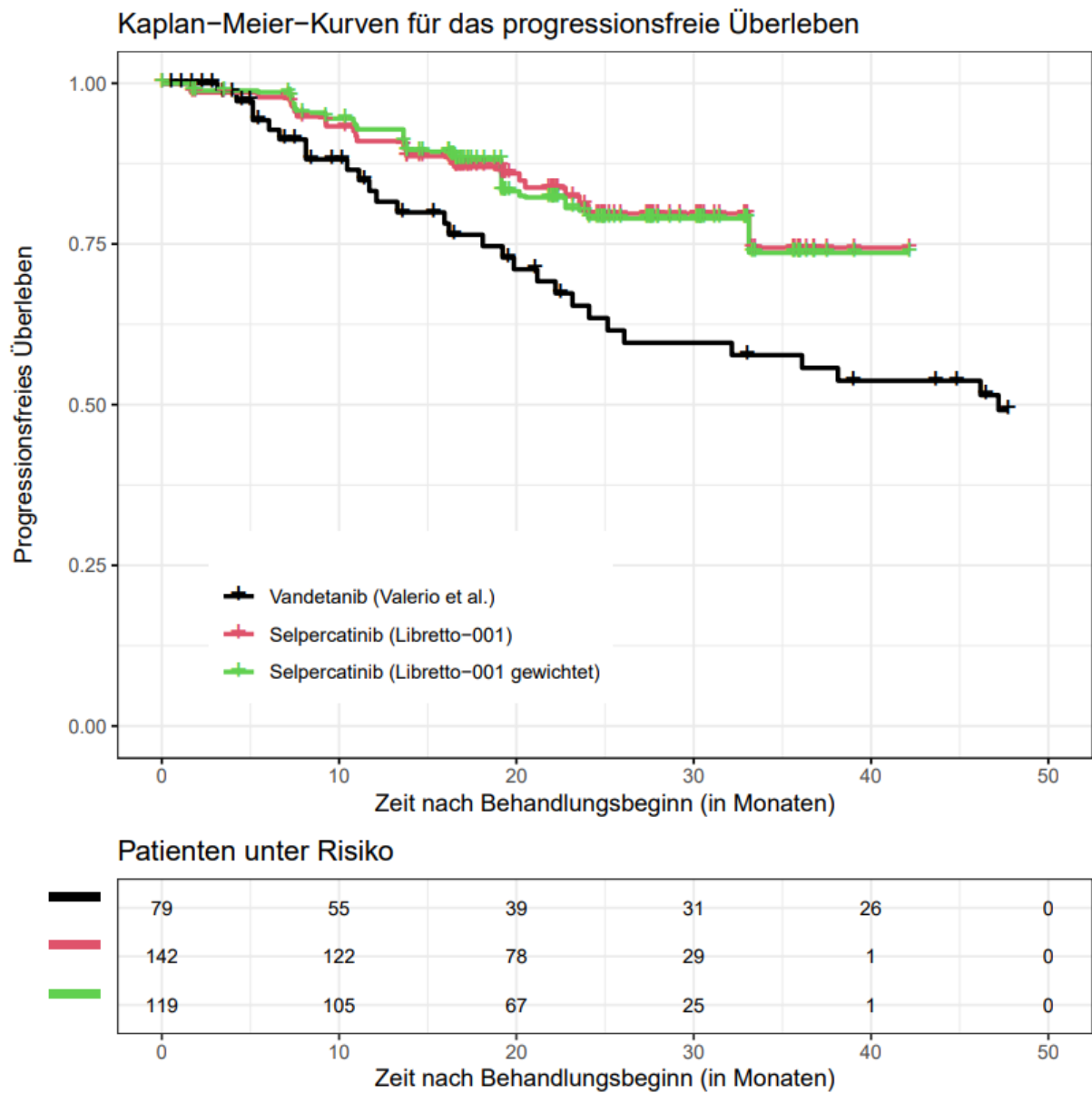
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_pfs\_val.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/valerio

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-5 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Valerio et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

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

**Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)**

**Tabelle 4-6 (Anhang 4-L): Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrates) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 118 <sup>**</sup> )	Cabozantinib or Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) <sup>c</sup> (N = 34)
<b>Zielgröße Endpunkt</b>			
<b>Komplettes Ansprechen</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	22		0
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51] <sup>e</sup>	19,17 [13,13; 25,32] <sup>d</sup>	0,00 [0,00; 0,10] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	11,01 [0,68; 177,17]	13,59 [5,63; 11,89]	
<b>Partielles Ansprechen</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	93		11
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26] <sup>e</sup>	63,48 [57,07; 70,98] <sup>d</sup>	32,35 [17,39; 50,53] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	2,02 [1,23; 3,34]	1,96 [1,38; 3,10]	
<b>Stabile Erkrankung</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	22		18
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51] <sup>e</sup>	13,76 [9,04; 18,23] <sup>d</sup>	52,94 [35,13; 70,22] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	0,29 [0,18; 0,48]	0,26 [0,16; 0,39]	
<b>Progress</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	2		5
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00] <sup>e</sup>	1,97 [1,44; 3,36] <sup>d</sup>	14,71 [4,95; 31,06] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	0,10 [0,02; 0,47]	0,13 [0,07; 1,25]	
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR)</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	115		11
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08] <sup>e</sup>	82,65 [77,67; 88,26] <sup>d</sup>	32,35 [17,39; 50,53] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	2,50 [1,53; 4,10]	2,55 [1,81; 4,06]	
<b>Krankheitskontrolle</b>			

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

<b>Therapie</b> Studie/Referenz	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001<sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001<sup>b</sup> gewichtet (N = 118<sup>**</sup>)</b>	<b>Cabozantinib or Vandetanib (Registry study + Koehler et al.)<sup>c</sup> (N = 34)</b>
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	137		29
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85] <sup>e</sup>	96,42 [94,15; 99,44] <sup>d</sup>	85,29 [68,94; 95,05] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [0,98; 1,31]	1,13 [1,01; 1,27]	

KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.

\* Matching adjusted indirect comparison

\*\* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten

a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021

b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht um mit Registry study + Koehler et al. Übereinstimmung zu erreichen.

c: Registry study + Koehler et al.

d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet.

e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_eff\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_eff\_reg.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/registry

30AUG2022 / 02:06



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

**Tabelle 4-7 (Anhang 4-L): Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - Studie 008 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 82,53 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 008) <sup>c</sup> (N = 30)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Komplettes Ansprechen</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	22		0
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51] <sup>e</sup>	8,93 [5,21; 12,52] <sup>d</sup>	0,00 [0,00; 0,12] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	9,76 [0,61; 156,52]	5,78 [2,07; 5,39]	
<b>Partielles Ansprechen</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	93		6
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26] <sup>e</sup>	71,04 [63,45; 78,98] <sup>d</sup>	20,00 [7,71; 38,57] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,27 [1,59; 6,77]	3,55 [2,22; 10,33]	
<b>Stabile Erkrankung</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	22		22
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51] <sup>e</sup>	17,84 [11,02; 24,10] <sup>d</sup>	73,33 [54,11; 87,72] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,21 [0,14; 0,33]	0,24 [0,15; 0,34]	
<b>Progress</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	2		1
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00] <sup>e</sup>	0,39 [0,03; 0,69] <sup>d</sup>	3,33 [0,08; 17,22] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,42 [0,04; 4,51]	0,12 [0,01; 1,06]	
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR)</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	115		6
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08] <sup>e</sup>	79,96 [73,13; 87,42] <sup>d</sup>	20,00 [7,71; 38,57] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,05 [1,97; 8,32]	4,00 [2,50; 12,02]	
<b>Krankheitskontrolle</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	137		28
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85] <sup>e</sup>	97,80 [96,23; 99,89] <sup>d</sup>	93,33 [77,93; 99,18] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,03 [0,93; 1,14]	1,05 [0,97; 1,12]	

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

<b>Therapie</b> Studie/Referenz  <b>Zielgröße</b> Endpunkt	<b>Selpercatinib                      LIBRETTO-001<sup>a</sup>                      nicht gewichtet                      (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib                      LIBRETTO-001<sup>b</sup>                      gewichtet                      (N = 82,53<sup>**</sup>)</b>	<b>Vandetanib                      (Studie 008)<sup>c</sup>                      (N = 30)</b>
KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinaseinhibitoren; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung (MKI-Vorbehandlung umfasst die Definition der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren: Cabozantinib, Vandetanib, Sorafenib, Lenvatinib) um mit Wells et al. Übereinstimmung zu erreichen. c: Wells et al. (2010) d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet. e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_eff\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_eff\_wells.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/wells

30AUG2022 / 02:06

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

**Tabelle 4-8 (Anhang 4-L): Vergleich des Tumoransprechens (Objektive Ansprechrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 102,25 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 104) <sup>c</sup> (N = 55)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Komplettes Ansprechen</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	22		2
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51] <sup>e</sup>	16,87 [10,55; 22,99] <sup>d</sup>	3,64 [0,44; 12,53] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,26 [1,04; 17,52]	4,64 [2,05; 8,04]	
<b>Partielles Ansprechen</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	93		21
Rate, % [95%-KI]	65,49 [57,06; 73,26] <sup>e</sup>	66,73 [59,62; 74,55] <sup>d</sup>	38,18 [25,41; 52,27] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,72 [1,20; 2,45]	1,75 [1,35; 2,44]	
<b>Stabile Erkrankung</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	22		24
Rate, % [95%-KI]	15,49 [9,97; 22,51] <sup>e</sup>	14,72 [9,66; 19,59] <sup>d</sup>	43,64 [30,30; 57,68] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,22; 0,58]	0,34 [0,22; 0,52]	
<b>Progress</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	2		4
Rate, % [95%-KI]	1,41 [0,17; 5,00] <sup>e</sup>	0,80 [0,15; 1,38] <sup>d</sup>	7,27 [2,02; 17,59] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,19 [0,04; 1,03]	0,11 [0,01; 1,11]	
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR)</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	115		23
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08] <sup>e</sup>	83,60 [78,48; 88,91] <sup>d</sup>	41,82 [28,65; 55,89] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,94 [1,40; 2,67]	2,00 [1,59; 2,77]	
<b>Krankheitskontrolle</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	137		47
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85] <sup>e</sup>	98,33 [97,20; 99,64] <sup>d</sup>	85,45 [73,34; 93,50] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [1,01; 1,26]	1,15 [1,06; 1,26]	

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

<b>Therapie</b> Studie/Referenz  <b>Zielgröße</b> Endpunkt	<b>Selpercatinib                      LIBRETTO-001<sup>a</sup>                      nicht gewichtet                      (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib                      LIBRETTO-001<sup>b</sup>                      gewichtet                      (N = 102,25<sup>**</sup>)</b>	<b>Vandetanib                      (Studie 104)<sup>c</sup>                      (N = 55)</b>
KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Rasse um mit Studie 104 Übereinstimmung zu erreichen. c: Studie 104 d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet. e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_eff\_m11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_eff\_104.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/Study104

30AUG2022 / 02:06

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

**Tabelle 4-9 (Anhang 4-L): Vergleich der Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 118 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 104) <sup>c</sup> (N = 55)
Zielgröße Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Mediane DOR (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [31,28; NR]	25,72 <sup>d</sup> [14,66; 34,17]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Vandetanib HR [95%-KI]	0,27 [0,12; 0,57]	0,20 [0,08; 0,46]	
p-Wert	p = 0,001 <sup>e</sup>	p <0,001 <sup>e</sup>	
DOR Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥12 Monate[95%-KI]	0,92 [0,85; 0,96]	0,95 [0,87; 0,98]	0,80 <sup>d</sup> [0,54; 0,92]
≥24 Monate[95%-KI]	0,84 [0,73; 0,90]	0,89 [0,77; 0,95]	0,62 <sup>d</sup> [0,35; 0,80]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. Es wurden nur Patienten mit Ansprechen in die Berechnungen mit einbezogen. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Rasse um mit Studie 104 Übereinstimmung zu erreichen. c: Studie 104 d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

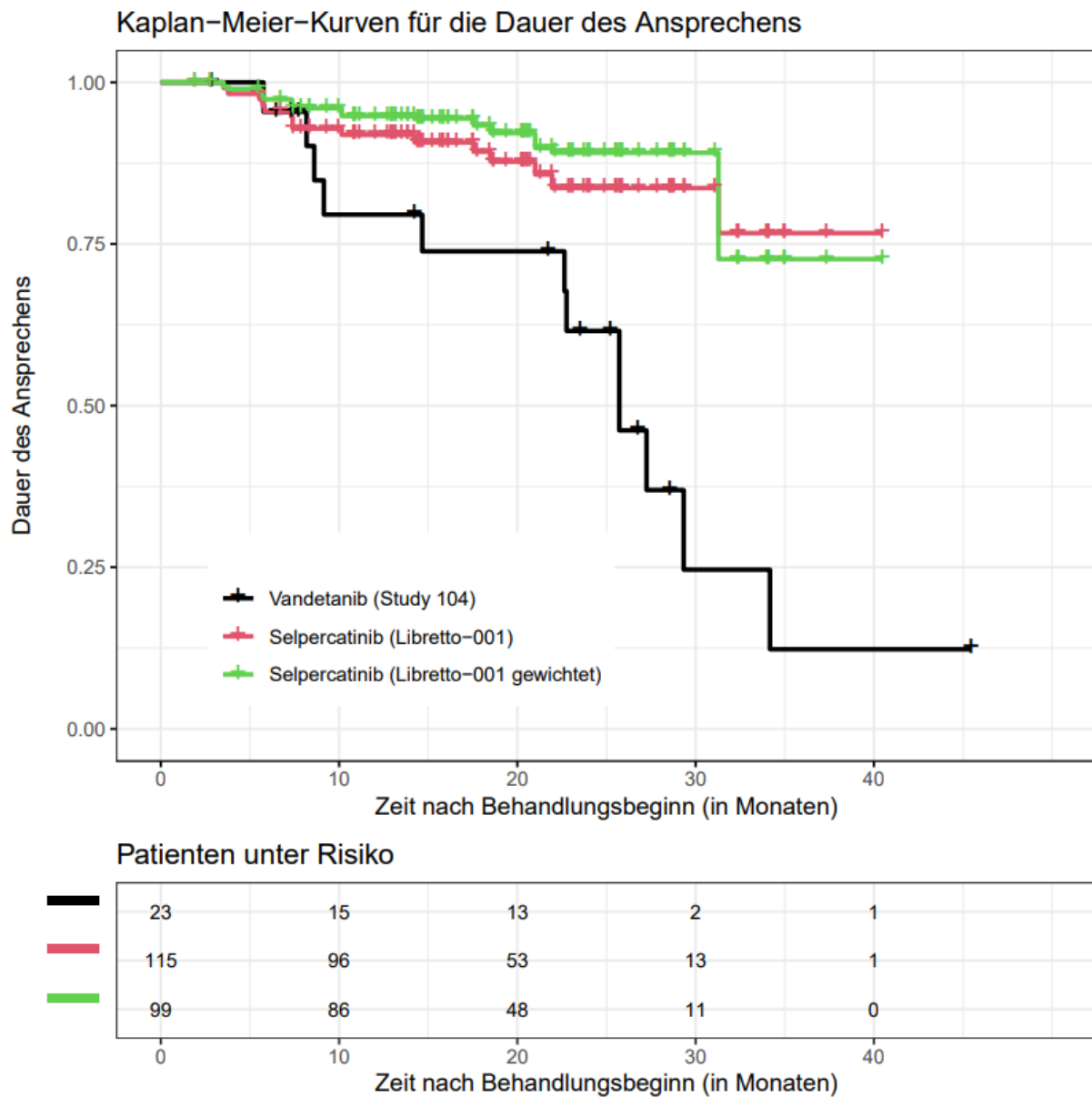
Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_dor\_104.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/Study104

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-6 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens (DOR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

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

**Tabelle 4-10 (Anhang 4-L): Vergleich der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 118 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 104) <sup>c</sup> (N = 55)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Morbidität</b>			
Mediane TTR (Monate) [95%-KI]	3,45 [1,87; 3,58]	3,42 [1,87; 3,58]	5,48 <sup>d</sup> [2,85; 5,79]
Selpercatinib <sup>a</sup> vs. Vandetanib HR [95%-KI]	1,99 [1,24; 3,22]	2,02 [1,24; 3,28]	
p-Wert	p = 0,005 <sup>e</sup>	p = 0,005 <sup>e</sup>	
TTR Überlebensrate <sup>f,g</sup>			
≥6 Monate[95%-KI]	0,17 [0,10; 0,24]	0,14 [0,08; 0,22]	0,26 <sup>d</sup> [0,11; 0,45]
≥12 Monate[95%-KI]	0,03 [0,01; 0,08]	0,03 [0,01; 0,08]	0,17 <sup>d</sup> [0,05; 0,35]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); vs.: versus. Es wurden nur Patienten mit Ansprechen in die Berechnungen mit einbezogen. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Rasse um mit Studie 104 Übereinstimmung zu erreichen. c: Studie 104 d: Geschätzt basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten. e: Log-rank Test. f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. g: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.			

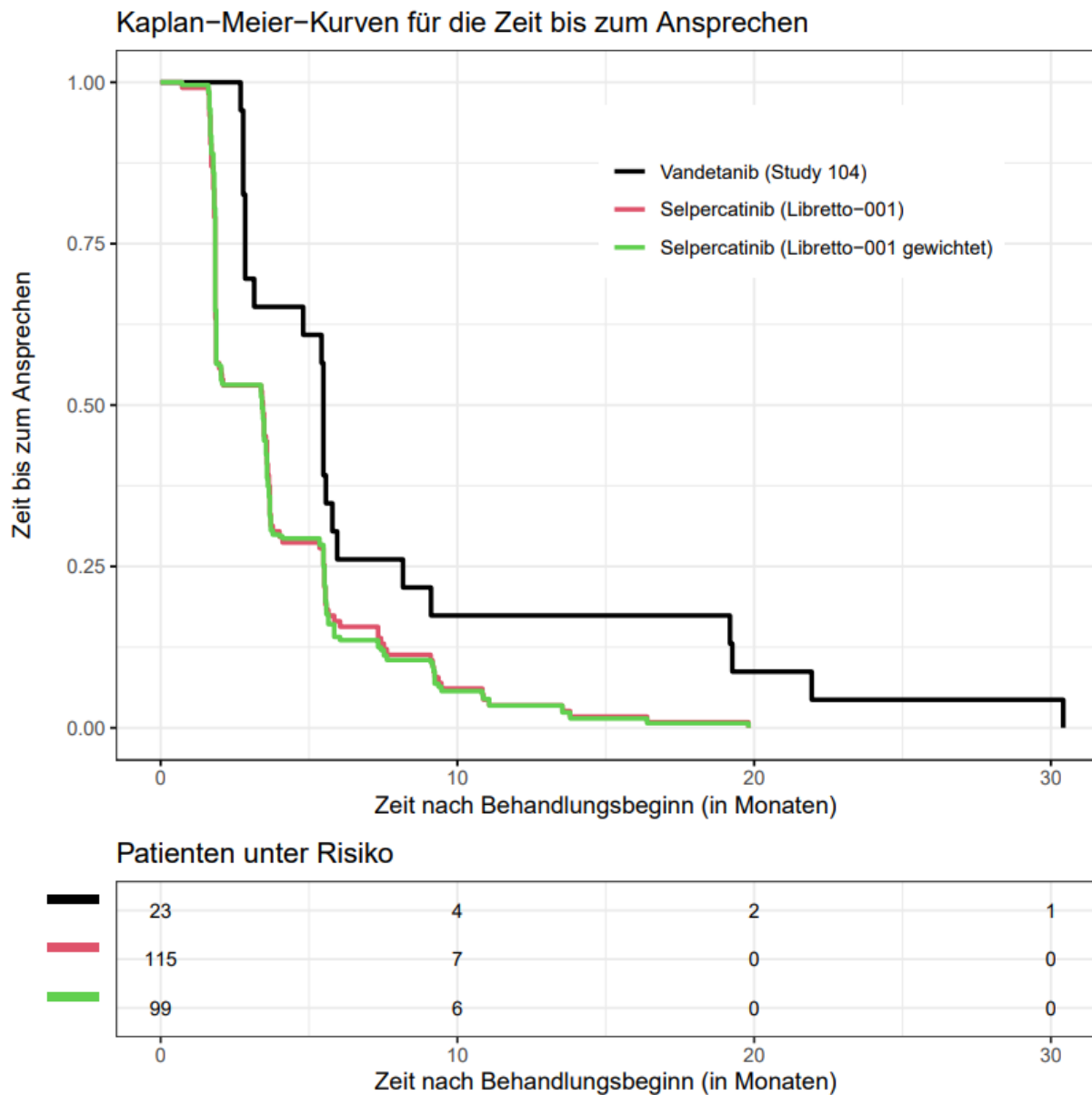
Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_tte\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_ttr\_104.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/Study104

30AUG2022 / 02:06



**Abbildung 4-7 (Anhang 4-L): Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) basierend auf patientenindividuellen Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier Daten - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**



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

### Sicherheit – weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche)

**Tabelle 4-11 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - Valerio et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 106,12 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Valerio et al.) <sup>c</sup> (N = 79)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>AESI: Hypertonie jeglichen Schweregrads</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	69		21
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12] <sup>e</sup>	43,04 [36,28; 49,69] <sup>d</sup>	26,58 [17,27; 37,72] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,83 [1,22; 2,74]	1,62 [1,19; 2,38]	
<b>AESI: Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	32		3
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30] <sup>e</sup>	21,85 [15,48; 27,64] <sup>d</sup>	3,80 [0,79; 10,70] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	5,93 [1,88; 18,76]	5,75 [2,92; 12,79]	
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinaseinhibitoren; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.  * Matching adjusted indirect comparison  ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten  a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021  b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung (MKI-Vorbehandlung umfasst die Definition der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren: Cabozantinib, Vandetanib, Sorafenib, Lenvatinib) um mit Valerio et al. Übereinstimmung zu erreichen.  c: Valerio et al.  d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet.  e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.</p>			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_ae\_m11.sas  
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_aesi\_val.rtf  
Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,  
/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/valerio  
30AUG2022 / 02:06

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

**Tabelle 4-12 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - Studie 104 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 102,25 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 104) <sup>c</sup> (N = 64)
Zielgröße Endpunkt			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	142		63
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00] <sup>e</sup>	100,00 [100,00; 100,00] <sup>d</sup>	98,44 [91,60; 99,96] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,02 [0,98; 1,06]	1,02 [0,99; 1,04]	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	97		25
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86] <sup>e</sup>	63,02 [55,97; 70,75] <sup>d</sup>	39,06 [27,10; 52,07] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,75 [1,26; 2,42]	1,61 [1,27; 2,20]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	51		20
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39] <sup>e</sup>	32,05 [24,70; 38,79] <sup>d</sup>	31,25 [20,24; 44,06] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,15 [0,75; 1,76]	1,03 [0,73; 1,48]	
<b>Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	8		10
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80] <sup>e</sup>	3,61 [1,33; 5,49] <sup>d</sup>	15,63 [7,76; 26,86] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,15; 0,87]	0,23 [0,09; 0,50]	
<b>AESI: Hypertonie jeglichen Schweregrads</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	69		15
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12] <sup>e</sup>	44,35 [37,08; 51,66] <sup>d</sup>	23,44 [13,75; 35,69] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,07 [1,29; 3,33]	1,89 [1,36; 3,00]	
<b>AESI: AST erhöht</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	58		7
Rate, % [95%-KI]	40,85 [32,68; 49,40] <sup>e</sup>	36,83 [30,08; 44,16] <sup>d</sup>	10,94 [4,51; 21,25] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,73 [1,81; 7,72]	3,37 [2,03; 7,86]	
<b>AESI: ALT erhöht</b>			

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

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 102,25 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 104) <sup>c</sup> (N = 64)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	53		7
Rate, % [95%-KI]	37,32 [29,36; 45,83] <sup>e</sup>	32,81 [26,74; 39,74] <sup>d</sup>	10,94 [4,51; 21,25] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,41 [1,64; 7,09]	3,00 [1,85; 7,26]	
<b>AESI: Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	32		11
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30] <sup>e</sup>	17,32 [12,17; 22,44] <sup>d</sup>	17,19 [8,90; 28,68] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,31 [0,71; 2,43]	1,01 [0,61; 1,83]	
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>* Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten</p> <p>a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Rasse um mit Studie 104 Übereinstimmung zu erreichen. c: Studie 104 d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet. e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.</p>			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_ae\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_ae\_104.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/Study104

30AUG2022 / 02:06

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

**Tabelle 4-13 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) – Studie 008 und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 82,53 <sup>**</sup> )	Vandetanib (Studie 008) <sup>c</sup> (N = 30)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	142		30
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00] <sup>e</sup>	100,00 [100,00; 100,00] <sup>d</sup>	100,00 [88,43; 100,00] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,01 [0,97; 1,06]	1,01 [0,99; 1,03]	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	97		24
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86] <sup>e</sup>	59,40 [50,71; 67,89] <sup>d</sup>	80,00 [61,43; 92,29] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,85 [0,69; 1,05]	0,74 [0,61; 0,91]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	51		11
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39] <sup>e</sup>	30,93 [23,42; 38,52] <sup>d</sup>	36,67 [19,93; 56,14] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,98 [0,58; 1,65]	0,84 [0,54; 1,39]	
<b>Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	8		7
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80] <sup>e</sup>	5,76 [1,53; 9,14] <sup>d</sup>	23,33 [9,93; 42,28] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,24 [0,09; 0,61]	0,25 [0,07; 0,60]	
<b>AESI: Hypertonie jeglichen Schweregrads</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	69		10
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12] <sup>e</sup>	45,13 [37,27; 53,73] <sup>d</sup>	33,33 [17,29; 52,81] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,46 [0,86; 2,49]	1,35 [0,91; 2,26]	
<b>AESI: Hypertonie Schweregrad 3/4</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	36		3
Rate, % [95%-KI]	25,35 [18,43; 33,33] <sup>e</sup>	17,73 [12,36; 23,40] <sup>d</sup>	10,00 [2,11; 26,53] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,54 [0,84; 7,69]	1,77 [0,90; 4,24]	

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

<b>Therapie</b> Studie/Referenz  <b>Zielgröße</b> Endpunkt	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001<sup>a</sup></b> <b>nicht gewichtet</b> <b>(N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001<sup>b</sup></b> <b>gewichtet</b> <b>(N = 82,53<sup>**</sup>)</b>	<b>Vandetanib (Studie 008)<sup>c</sup></b> <b>(N = 30)</b>
<p>AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinaseinhibitoren; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>* Matching adjusted indirect comparison  ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten</p> <p>a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021  b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung (MKI-Vorbehandlung umfasst die Definition der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren: Cabozantinib, Vandetanib, Sorafenib, Lenvatinib) um mit Wells et al. Übereinstimmung zu erreichen.  c: Studie 008; Wells et al. (2010)  d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet.  e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.</p>			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_ae\_m11.sas

Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_aes\_i\_wells.rtf

Data Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/wells

30AUG2022 / 02:06

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

**Tabelle 4-14 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - EXAM und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 88,78 <sup>**</sup> )	Cabozantinib (EXAM) <sup>c</sup> (N = 106)
<b>Zielgröße Endpunkt</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	142		106
Rate, % [95%-KI]	100,00 [97,44; 100,00] <sup>e</sup>	100,00 [100,00; 100,00] <sup>d</sup>	100,00 [96,58; 100,00] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	1,00 [0,99; 1,02]	1,00 [0,99; 1,01]	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	97		86
Rate, % [95%-KI]	68,31 [59,98; 75,86] <sup>e</sup>	67,73 [60,44; 75,70] <sup>d</sup>	81,13 [72,38; 88,08] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,84 [0,73; 0,97]	0,83 [0,73; 0,95]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	51		50
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39] <sup>e</sup>	40,00 [31,12; 48,47] <sup>d</sup>	47,17 [37,40; 57,11] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,76 [0,57; 1,03]	0,85 [0,64; 1,08]	
<b>Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	8		17
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80] <sup>e</sup>	5,55 [2,15; 8,36] <sup>d</sup>	16,04 [9,63; 24,43] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,35 [0,16; 0,78]	0,35 [0,13; 0,65]	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinaseinhibitoren; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.			
* Matching adjusted indirect comparison			
<sup>**</sup> Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten			
a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021			
b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht, Baseline ECOG-PS, MKI-Vorbehandlung (MKI-Vorbehandlung umfasst die Definition der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren: Cabozantinib, Vandetanib, Sorafenib, Lenvatinib), M918T Mutation um mit EXAM Übereinstimmung zu erreichen.			
c: EXAM			
d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet.			
e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_ae\_m11.sas

---

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

*Output Location:* /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_ae\_exam.rtf

*Data Location:* /lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lillyce/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/exam

30AUG2022 / 02:06

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

**Tabelle 4-15 (Anhang 4-L): Vergleich von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht- und adjustierte\* indirekte Vergleiche) - Registry study + Koehler et al. und Studie LIBRETTO-001 MTC Population A**

Therapie Studie/Referenz	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>a</sup> nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 <sup>b</sup> gewichtet (N = 118 <sup>**</sup> )	Cabozantinib or Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) <sup>c</sup> (N = 36)
<b>Zielgröße</b> Endpunkt			
<b>Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</b>			
Anzahl Patienten mit Ereignis, n	8		9
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80] <sup>e</sup>	5,28 [2,08; 8,07] <sup>d</sup>	25,00 [12,12; 42,20] <sup>e</sup>
Selpercatinib vs. Cabozantinib or Vandetanib RR [95%-KI]	0,23 [0,09; 0,54]	0,21 [0,09; 0,45]	
KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinaseinhibitoren; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. * Matching adjusted indirect comparison ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten a: Datenschnitt vom 15. Juni 2021 b: Gewichtet nach der Momentenmethode; berücksichtigte Merkmale: Alter, Geschlecht um mit Registry study + Koehler et al. Übereinstimmung zu erreichen. c: Registry study + Koehler et al. d: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels Bootstrapping-Methode berechnet. e: Das zugehörige 95% Konfidenzintervall wurde mittels des exakten Verfahrens nach Clopper-Pearson berechnet.			

Program Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/programs/primary/tfl/jun21/MTC/t\_itc\_bp\_ae\_m11.sas

Output Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/t\_itc\_ae\_reg.rtf

Data Location: /lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/csr3/data/analysis/restricted/mtc,

/lilly/prd/ly3527723/j2g\_ox\_jzja/misc6/output/shared/jun21/MTC/IndirectComparison/registry

30AUG2022 / 02:06