

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 4 A

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter
Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer
Wachstumsfaktor)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Erweitertes Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	71
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	72
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	78
4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT.....	83
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	88

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	94
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	102
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben – RCT	103
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – RCT	112
4.3.1.3.2.3	Tumorbewertung – RCT.....	124
4.3.1.3.2.4	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	135
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	144
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	153
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	153
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	153
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	153
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	154
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	154
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	156
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	157
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	158
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	158
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	159
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	159
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	160
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	160
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	161
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	161
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	161
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	161
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	162
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	173
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	173
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	173
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	174
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	174
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	174
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	175
4.7	Referenzliste.....	176
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		181
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		186

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	189
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	190
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	196
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	213

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib	57
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika.....	69
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-11: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	73
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens	78
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Progressionsfreie Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-16: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-17: Operationalisierung der Tumorbewertung.....	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-20: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse.....	89
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	95
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert anhand des FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert).....	97
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert anhand des FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse) .	99
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert anhand der EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert).....	101
Tabelle 4-28: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Interimanalyse vom 31. Dezember 2015) - ITT-Population	103
Tabelle 4-29: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - PITT-Population.....	112
Tabelle 4-30: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) – Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population	118
Tabelle 4-31: Subgruppenanalysen für Tumorbewertung (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - ITT-Population	124
Tabelle 4-32: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation	135
Tabelle 4-33: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation	137
Tabelle 4-34: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation	139
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	154
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	154
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	155
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	155
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	155
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	157
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	158
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	158
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	160

Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 173

Tabelle 4-45 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METEOR..... 197

Tabelle 4-46 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METEOR 214

Erweitertes Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-A: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib.....	16
Tabelle 4-B: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene	19
Tabelle 4-D: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus	24
Tabelle 4-E: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib.....	30
Tabelle 4-F: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der METEOR-Studie (Teil 1)	48
Tabelle 4-G: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der METEOR-Studie (Teil 2).....	49
Tabelle 4-H: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene	165
Tabelle 4-I: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus.	171

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib.....	56
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population).....	76
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 31. Dezember 2015 (ITT-Population).....	76
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population).....	81
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population).....	82
Abbildung 4-6: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zur Baseline in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population).....	87
Abbildung 4-7: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zum Baseline-Wert in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population).....	87
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (Safety-Population).....	92
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥ 3 in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (Safety-Population).....	93
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (Safety-Population).....	94
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im FKSI-19 Total Score in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population).....	100
Abbildung 4-12: Forest-Plot für Subgruppenanalyse zum Merkmal „Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress“.....	109
Abbildung 4-13: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	111
Abbildung 4-14: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben.....	123
Abbildung 4-15: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Tumorbewertung (Gesamtansprechrates (ORR)).....	134
Abbildung 4-16: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation.....	141

Abbildung 4-17: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation	142
Abbildung 4-18: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation	144
Abbildung 4-19: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (ITT-Population)....	211
Abbildung 4-20: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (PITT-Population) .	212

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens
DRS	Disease-related symptoms
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EQ-5D	Messinstrument der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Bestimmung der Lebensqualität
EQ-VAS	Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	Europäische Quality of Life Forschungsgruppe
FACT	Functional assessment of cancer therapy
FKSI-19	Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19
FKSI-DRS	Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index disease-related symptoms.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HGUS	High grade undifferentiated uterine sarcoma
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemistry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges radiologisches Komitee
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice record system
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
KIT	Kidney cancer integrated therapy
KPS	Karnofsky performance status
LDH	Lactatdehydrogenase
LS mean	Least squares Mittelwert
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
MET-IHC	Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
MID	Minimal important difference
MMRM	Repeated-measures-mixed-effects-model
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTC	Mixed treatment comparison
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
MTKI	Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Not applicable

Abkürzung	Bedeutung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht berechenbar
OR	Odds ratio
ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (progressive Krankheit)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L	Programmed cell death ligand
Per os	Orale Gabe
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PITT	Primary endpoint intention-to-treat
PR	Partial response (teilweises Ansprechen)
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized controlled trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer analysis plan
SAS	Statistical analysis system
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
Stabw	Standardabweichung
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design
UPCR	Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Cabozantinib-L-malat, im folgenden Cabozantinib (CABOMETYX™) genannt, ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI), der gleichzeitig den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), den growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) und das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (MET) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau sowie an der Entwicklung von Metastasen beteiligt sind. Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumorresistenzentwicklung und Metastasierung während der VEGFR-gerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sein. Im Hinblick auf die evasive Resistenzentwicklung und das Fortschreiten des Tumors weist Cabozantinib somit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)-Signalwegs auf.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) im Vergleich zu Everolimus. Ipsen Pharma GmbH folgt der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung des fortgeschrittenen RCCs bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF.

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen werden.

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung zur Identifizierung aller verfügbaren RCT zu dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der Vergleichstherapie Everolimus im zugelassenen Anwendungsgebiet durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials), als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Weltgesundheitsorganisation (WHO; World Health Organization)-International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und PharmNet.Bund durchgeführt. Die dabei identifizierte direkt vergleichende Studie METEOR wurde für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus in der vorliegenden Indikation herangezogen. Für das Dossier werden die Daten des vorliegenden Studienberichts (vom 11. Dezember 2015), des Addendums (vom 8. Februar 2016) und zusätzliche für das Dossier angefertigte Analysen verwendet.

Die METEOR-Studie ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Gruppen, Cabozantinib und Everolimus (siehe Abschnitt 4.3.1.2)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden mithilfe folgender Selektionskriterien identifiziert (Tabelle 4-A):

Tabelle 4-A: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Keine oder falsche Vorbehandlung
E2 Intervention	<p>Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich 60 mg per os <p>Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten \geq Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten, zu reduzieren auf (40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2016)).</p> <p><u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerfO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	<p>Everolimus in der zugelassenen Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich 10 mg per os <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie von schwerwiegenden und/oder inakzeptabel vermuteten Nebenwirkungen eine Reduktion der Dosis (auf 5 mg täglich) und/oder zeitweilige Unterbrechung der Therapie erfordern (Siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation (Novartis Pharma GmbH,</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	2016)). Anmerkung: Auch für die Vergleichstherapie ist eine zulassungsgemäße Anwendung gefordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).	
E4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität / Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Gesamtansprechrate • Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> • Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen • Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VerFO: Verfahrensordnung		

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

Das Studiendesign und die Methodik der eingeschlossenen RCT (METEOR) wurde entsprechend der consolidated standards of reporting trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage bewertet und gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Für die Charakterisierung der

untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studie METEOR werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte wurden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Fragestellung werden im Folgenden die Ergebnisse der METEOR-Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst (Tabelle 4-C) und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt. Auf Grundlage der METEOR-Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätseckpunkt:**
 - Gesamtüberleben
- **Morbiditätseckpunkte:**
 - Progressionsfreies Überleben
 - Tumoransprechen
- **Unerwünschte Ereignisse:**
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse mit common terminology criteria for adverse events (CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
 - Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19 (FKSI-19) und visueller Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe (EQ-VAS)

Tabelle 4-B: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie METEOR	geplante Interimanalyse vom 22. Mai 2015			ungeplante Interimanalyse vom 31. Dezember 2015			finale Ergebnisse
	ITT	PITT	Safety	ITT	PITT	Safety	
Population	ITT	PITT	Safety	ITT	PITT	Safety	
Gesamtüberleben	ja	ja	--	ja ¹	ja	--	voraussichtlich 2017 ²
Progressionsfreies Überleben ³	ja	ja ¹	--	--	--	--	22. Mai 2015
Tumorbewertung ³	ja ¹	ja	--	--	--	--	22. Mai 2015
Unerwünschte Ereignisse	--	--	ja	--	--	nein	voraussichtlich 2017
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	ja	nein	--	--	--	--	22. Mai 2015
¹ primäre Analyse, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird. ² die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2015) noch nicht erreicht war. ³ bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges radiologisches Komitee (IRC) anhand der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien, Version 1.1 ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung);							

Im Folgenden (Tabelle 4-C) ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene dargestellt.

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Everolimus	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mortalität <i>Datenschnitt: 31. Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)</i>		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	HR: 0,67 [0,53; 0,83]	<u>Gesamt mortalität</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Morbidität <i>Datenschnitt: 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)</i>		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,59 [0,46; 0,76]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Everolimus	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
(PITT-Population)		Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesamtansprechrates (ITT-Population)	RR: 5,15 [2,75; 9,64]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Unerwünschte Ereignisse <i>Datenschnitt: 22.Mai 2015 (erste Interimanalyse)</i>		
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Safety-Population)	HR: 0,74 [0,58; 0,95]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Safety-Population)	HR: 1,24 [1,03; 1,50]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Safety-Population)	HR: 0,60 [0,43; 0,83]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Datenschnitt: 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)</i>		
FKSI-19 Total Score a) Änderung gegenüber dem Baseline-Wert b) Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte ¹ (ITT-Population)	a) Hedges' g: -0,13 [-0,29; 0,03] b) HR: 1,15 [0,85; 1,54]	<u>Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
EQ-VAS Änderung gegenüber dem Baseline-Wert (ITT-Population)	Hedges' g: -0,003 [-0,1603; 0,1544]	<u>Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
¹ : Für die FKSI-15 (15-Item-Version) beträgt die validierte MID gemäß der Publikation von Cella 2007 et al. 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Für den FKSI-19 Total Score wurden 5 Punkte als konservative Schätzung des MID gewählt. CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19; HR: Hazard ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PITT: Primary endpoint intention-to-treat; RR:		

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Everolimus	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Relatives Risiko		

Mortalität

Gesamtüberleben

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse aus dem Datenschnitt der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2015) herangezogen. Die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse noch nicht erreicht war. Es zeigte sich unter der Behandlung mit Cabozantinib ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Everolimus (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,67 [0,53; 0,83]; p=0,0003; Analyse auf Basis der Intention-to-treat (ITT)-Population), d. h. das Risiko für Tod verminderte sich durch Cabozantinib um 33% gegenüber Everolimus. Im Cabozantinib-Arm wurden 140 Todesfälle (42%) und im Everolimus-Arm 180 Todesfälle (55%) verzeichnet. Der Anteil an überlebenden Patienten war unter Cabozantinib im gesamten Studienverlauf höher als unter Everolimus. Die Überlebensraten unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus betragen 6 Monate nach Randomisierung 91% vs. 81%, 12 Monaten danach 73% vs. 63%, 18 Monaten danach 58% vs. 47% und 24 Monate nach Randomisierung 48% vs. 31%. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 21,4 [18,7; NE] Monaten und im Everolimus-Arm bei 16,5 [14,7; 18,8] Monaten. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Durch die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV, § 5 Absatz 7 Satz 1; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) die finalen Ergebnisse dar. Diese primär spezifizierte Analyse basierte auf der Primary endpoint intention-to-treat (PITT)-Population und zeigte unter Cabozantinib-Behandlung eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]). Im Cabozantinib-Arm wurde bei 121 Patienten (65%) ein Ereignis (Tod oder Progression) und im Everolimus-Arm bei 126 Patienten (67%) ein Ereignis (Tod oder Progression) verzeichnet. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 7,4 [5,6; 9,1] Monaten und im Everolimus-Arm bei 3,8 [3,7; 5,4] Monaten. Bei den durchgeführten

Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Daraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Tumoransprechen (Gesamtansprechrage)

Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage dar. Die Gesamtansprechrage unterschied sich basierend auf der ITT-Population statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (Relatives Risiko (RR) [95%-KI] 5,15 [2,75; 9,64]), d. h. die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen, war über fünfmal höher als im Everolimus-Arm. Im Cabozantinib-Arm wiesen 249 Patienten (75%) und im Everolimus-Arm 158 Patienten (48%) eine Reduktion der TumorgroÙe (bestimmt anhand der Summe der Durchmesser der Zielläsionen) auf. Gemäß Response evaluation criteria in solid tumors-Kriterien (RECIST) Version 1.1 erreichten nach Einstufung durch das unabhängige radiologische Komitee (IRC) im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 11 Patienten (3%) ein Ansprechen. In beiden Studienarmen war das Ansprechen maximal partiell. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtansprechrage gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Unerwünschte Ereignisse

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Safety-Population der ersten Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015). Bei dieser Analyse hatten in beiden Studienarmen 100% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 40% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 43% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis [95%-KI] betrug im Cabozantinib-Arm 12,9 [9,2; NE] Monate und im Everolimus-Arm 8,2 [6,5; 12,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis um 26% (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,95]). Somit ergibt sich durch die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 4 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3

Bei 75% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 66% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI]

bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 betrug im Cabozantinib-Arm 2,1 [1,6; 2,7] Monate und im Everolimus-Arm 3,6 [2,8; 4,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 um 24% (HR [95%-KI]: 1,24 [1,03; 1,50]). Somit ergibt sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 6 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Es brachen 19% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 25% der Patienten im Everolimus-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (d. h. in keinem der Studienarme brachen $\geq 50\%$ der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses um 40% (HR [95%-KI]: 0,60 [0,43; 0,83]). Somit ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) aufgrund einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der METEOR-Studie an den Symptomskalen des für RCC spezifischen FKSI-19-Fragebogens und der VAS des generischen EQ-5D-Fragebogens gemessen. Die Fragebögen waren vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen. Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse beider Fragebögen dar.

FKSI-19 Total Score

Die Auswertungen des FKSI-19-Fragebogens basieren auf der ITT-Population und ergaben eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Die Analyse auf Basis des Repeated-measures-mixed-effects-model (MMRM) für den FKSI-19 Total Score zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g [95%-KI]: -0,13 [-0,29; 0,03]; $p=0,1057$). In der post hoc durchgeführten Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus (HR [95%-KI]: 1,15 [0,85; 1,54]; $p=0,3705$). Somit ist gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) aufgrund der vergleichbaren

gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-19 Total Score, zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

EQ-VAS

Die EQ-VAS stellt ein generisches, quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse für die EQ-VAS auf Basis des MMRM herangezogen.

Die Auswertungen der EQ-VAS basieren auf der ITT-Population und ergaben analog zur FKSI-19 Total Score eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Die geschätzte Änderung der EQ-VAS gegenüber dem Baseline-Wert war unter Cabozantinib (Least squares Mittelwert (LS mean): 1,32; Stabw: 17,275) und unter Everolimus (LS mean: 1,27; Stabw: 16,159) vergleichbar. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95%-KI]: -0,003 [-0,1603; 0,1544]; p=0,9704) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus. Somit ist gemäß AM-Nutzen V (§ 5 Absatz 7 Satz 5 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen an der EQ-VAS ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Everolimus wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert (Tabelle 4-D).

Tabelle 4-D: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich 	
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich • Gesamtansprechen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich 	
Schwerwiegende bzw. schwere	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
Nebenwirkungen	<p>Ereignis</p> <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich</p>	<p>CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib, Ausmaß: gering</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • FKSI-19 Total Score Zusatznutzen nicht belegt • EQ-VAS Zusatznutzen nicht belegt 	
<p>CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19</p>		

In der Gesamtschau ergeben sich fünf positive und ein negativer Effekt von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF ein erheblicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Die klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens ist oberstes Ziel der palliativen Therapie des fortgeschrittenen RCC und wird durch Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus signifikant verbessert. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Morbiditätseindpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen RCC dar (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5).

In der Endpunktkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zeigen sich positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist Cabozantinib nachteilig gegenüber Everolimus. Trotzdem zeigt sich kein höheres Risiko von Therapieabbrüchen im Cabozantinib-Arm. Ganz im Gegenteil, für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegt jeweils ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Darüber hinaus geht das Auftreten schwerer Nebenwirkungen nicht mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-19 Total Score und an der EQ-VAS, einher, welche in beiden Studienarmen vergleichbar ist. Das spricht dafür, dass die unter Cabozantinib auftretenden unerwünschten Ereignisse weder den Allgemeinzustand, das Wohlbefinden, noch die Teilnahme des Patienten am täglichen Leben in einem anderen Ausmaß als unter Everolimus beeinträchtigen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus begründet sich auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der Abschwächung bzw. langfristigen Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen sowie der Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Everolimus bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Die bisher in Deutschland zugelassenen zielgerichteten Therapieformen haben keine kurative Wirkung und verlängern das mittlere Gesamtüberleben kaum; die Mortalität bleibt weiterhin hoch. Erst mit Cabozantinib steht (neben Nivolumab) seit kurzem ein Wirkstoff zur Verfügung, welcher eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachweisen konnte. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei guter Verträglichkeit und ohne negative Beeinflussung der Lebensqualität das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhält und die Überlebenszeit verlängert. Der künftige Stellenwert von Cabozantinib im zugelassenen Anwendungsgebiet zeigt sich auch darin, dass Cabozantinib aufgrund der positiven Studienergebnisse noch während der Zulassungsphase von den kürzlich aktualisierten Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (neben Nivolumab) als eine gegenüber Everolimus zu bevorzugende Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen RCCs nach vorangegangener antiangiogenetischer bzw. VEGFR-gerichteter Therapie empfohlen wird.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Cabozantinib ist ein MTKI, der mehrere Rezeptortyrosinkinasen hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau sowie an der Entwicklung von Metastasen beteiligt sind. Cabozantinib unterscheidet sich von den bereits zugelassenen Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren durch die gleichzeitige Hemmung von VEGFR1 bis 3, AXL und MET. Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumoresistenzentwicklung und Metastasierung während der VEGFR-gerichteten Therapie mit TKI sein. Im Hinblick auf die evasive Resistenzentwicklung und das Fortschreiten des Tumors weist Cabozantinib somit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Hemmung des VEGF-Signalwegs auf.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF. In dem G-BA Beratungsantrag vom 29. April 2016 ist Ipsen Pharma GmbH von der bei der European Medicines Agency (EMA) beantragten Indikation “Cabozantinib (CABOMETYX™) is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in patients who have received one prior therapy” ausgegangen. Die am 30. Juni 2016 im Beratungsgespräch (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a) festgelegten zVT für Cabozantinib waren Everolimus bzw. Sunitinib (nach Vorbehandlung

mit Temsirolimus). Am 09. September wurde Cabozantinib unter dem Handelsnamen CABOMETYX™ von der EMA für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen: Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor). In diesem Zusammenhang fällt die Patientenpopulation der Temsirolimus-Vorbehandlung, die Gegenstand des G-BA Beratungsgespräches war, aus der weiteren Betrachtung im vorliegenden Dossier heraus. Dies wurde auch vom G-BA in seiner Sitzung vom 20. September 2016 behandelt und die zVT daraufhin zu Everolimus (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) geändert.

Ipsen Pharma GmbH folgt der Empfehlung des G-BA, Everolimus als zVT für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF zu betrachten. Die Basis hierfür sind die Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (§ 6 Absatz 1 AM-NutzenV, Kap. 5 § 6 Absatz 2 und 3 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) und die klinischen Leitlinien-Empfehlungen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2015).

Somit ergibt sich für das vorliegende Dossier folgende Fragestellung zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- Im Vergleich zu Everolimus

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollen Daten aus RCTs unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die im Folgenden aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden definiert, um Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind:

Patientenpopulation

Für die Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF einschließen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Cabozantinib, welches gemäß Fachinformation mit einer Dosis einmal täglich 60 mg per os eingenommen wird.

Vergleichsintervention

Am 30. Juni 2016 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zu Cabozantinib (CABOMETYX) (Beratungsanforderung Nr.2016-B-059) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a)). In diesem Gespräch, legte der G-BA Everolimus bzw. Sunitinib (nach Vortherapie mit Temezirolimus) als zVT fest. Am 20. September 2016 wurde vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten, die mit Temezirolimus vorbehandelt wurden, zu Everolimus geändert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Der Zusatznutzen von Cabozantinib wird gegenüber der Vergleichsintervention Everolimus quantifiziert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a), da die EMA die beantragte Indikation wie folgt konkretisiert hat: „CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).“

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien:

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014). Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014).

Studientypen

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, um die größte Ergebnissicherheit zu gewährleisten.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens erlauben.

Tabelle 4-E: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Cabozantinib

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Keine oder falsche Vorbehandlung
E2 Intervention	<p>Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich 60 mg per os <p>Gemäß Fachinformation kann es bei vermuteten, behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen erforderlich werden, die Therapie zeitweise zu unterbrechen (bei Toxizitäten \geq Grad 3 nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) und/oder die Dosis bei fortbestehenden unerwünschten Ereignissen, die schwerwiegend oder inakzeptabel werden könnten zu reduzieren auf (40 mg und nachfolgenden 20 mg täglich (Details siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2016))).</p> <p><u>Begründung:</u> Cabozantinib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Die frühe Nutzenbewertung erfolgt gemäß VerFO auf der Basis der Zulassung. Somit muss eine zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten erfolgen.</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	<p>Everolimus in der zugelassenen Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Einmal täglich 10 mg per os <p>Gemäß Fachinformation kann die Therapie von schwerwiegenden und/oder inakzeptabel vermuteten Nebenwirkungen eine Reduktion der Dosis (auf 5 mg täglich) und/oder zeitweilige Unterbrechung der Therapie</p>	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
	erfordern (Siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation (Novartis Pharma GmbH, 2016)). Anmerkung: Auch für die Vergleichstherapie ist eine zulassungsgemäße Anwendung gefordert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).	
E4 Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität / Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Gesamtansprechrate • Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studientyp	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<ul style="list-style-type: none"> • Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen • Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
<p>CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VerFO: Verfahrensordnung</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCTs identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Gesucht wurde zunächst nach RCTs, die einen direkten Vergleich von Cabozantinib gegenüber Everolimus beinhalten. Wenn eine direkt vergleichende Studie nicht identifiziert werden konnte, wurde zusätzlich nach RCTs mit direktem Vergleich zu anderen Kontrollgruppen gesucht, um diese für einen indirekten Vergleich von Cabozantinib gegenüber Everolimus über einen Brückenkompator berücksichtigen zu können.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 12. August 2016. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund

Der Informationsstand bezieht sich auf den 12. August 2016. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib und der zVT identifiziert werden konnte, war eine zusätzliche Suche nach RCT mit einem direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und anderen Vergleichstherapien vorgesehen, um diese für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT berücksichtigen zu können.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien zu Cabozantinib wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-E) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des ITT-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden in Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss der Studie wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studie METEOR werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Anzahl der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikofaktoren (gemäß elektronischem Prüfbogen, eCRF)
- Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Performance Status berechnet aus Karnofsky performance status (KPS)
- Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien
- Ethnische Zugehörigkeit
- Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)
- Vorausgegangene Nephrektomie
- Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung
- Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie
- Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress
- Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren programmed cell death protein 1 (PD-1) oder Programmed cell death ligand (PD-L1/L2)
- Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zur Baseline)

- Anzahl der Organe mit Metastasen
- Lungenmetastasen
- Lebermetastasen
- Hirnmetastasen
- Knochenmetastasen (mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) bestimmt)
- Viszeralmetastasen
- Viszeral- und Knochenmetastasen
- Tumor MET-IHC-Status (Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status)
- Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie
- Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der ausgewählten Studie erhoben und sollen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabozantinib berücksichtigt werden:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH patientenrelevante Endpunkte dar und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten werden die im Studienbericht beschriebenen Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Außerdem wird, sofern berechenbar, die mediane Überlebensdauer je Behandlungsarm dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit

dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Für den dichotomen Endpunkt Gesamtansprechrates werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das Odds Ratio (OR), das Relative Risk (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit im Studienbericht verfügbar, werden adjustierte Schätzer verwendet. Andernfalls wird auf nicht-adjustierte Schätzer aus eigener Berechnung zurückgegriffen. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden wegen der höheren quantitativen Ergebnissicherheit (Präzision) adjustierte Effektschätzer gegenüber nicht-adjustierten bevorzugt.

Um die Unterschiede der medianen Beobachtungsdauer der beiden Studienarmen der METEOR-Studie zu berücksichtigen, werden für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse Kaplan-Meier-Analysen, welche die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses einbeziehen, durchgeführt.

Eine Begründung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte ist nachfolgend im Einzelnen beschrieben.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben beschreibt die Überlebensdauer der Patienten. Eine palliative Krebstherapie sollte immer auf die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten abzielen (Peppercorn et al., 2011). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur, 2008). Das Gesamtüberleben wird häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (Pazdur, 2008). Der positive Aspekt dieses Endpunkts ist die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit. Das Gesamtüberleben ist ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).

In der METEOR-Studie war Gesamtüberleben als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache definiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben ermöglicht damit eine direkte Beurteilung der Verlängerung des Überlebens und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Progressionsfreies Überleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Herschbach et al., 2004).

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant.

Progression des fortgeschrittenen RCC kann sowohl das Fortschreiten oder Entstehen einer Metastasierung, aber auch die Vergrößerung eines nicht resektablen Primärtumors bedeuten. Dies kann zur Folge haben, dass weitere Interventionen erforderlich sind und sich sowohl krankheits- als auch behandlungsassoziierte Symptome verstärken und eine direkt spürbare Belastung für den Patienten darstellen.

Primäre Fernmetastasen nach Erstdiagnose treten bei ca. 24% der RCC-Patienten im Stadium T3 und bei ca. 42% im Stadium T4 auf (Tumorregister München, 2006). Metastasen können beim fortgeschrittenen RCC in allen Organen auftreten und Folgekomplikationen nach sich ziehen. Bei ca. 60% der Patienten mit metastasiertem RCC in der Erstlinie befinden sich Metastasen in einem Organ, bei ca. 40% in zwei oder mehreren Organen (Bianchi et al., 2012). Besonders häufig sind Metastasen beim fortgeschrittenen RCC in Lunge (45,2%), Knochen (29,5%), Lymphknoten (21,8%) und Leber (20,3%) lokalisiert (Bianchi et al., 2012). Vor allem die Knochenmetastasen stellen eine starke Belastung durch teilweise starke Schmerzen und durch ein erhöhtes Frakturrisiko dar. Bei Vorhandensein lokaler resektabler Metastasen (beispielsweise in der Lunge oder der Leber) und gutem Allgemeinzustand des Patienten wird eine Metastasektomie empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013), um die klinische Prognose der Erkrankung zu bessern. Dennoch stellen Operationen oder weitere Interventionen wie z. B. Bestrahlung ein zusätzliches Risiko für behandlungsassoziierte Komplikationen dar.

Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (Herschbach et al., 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses.

Progressionsfreies Überleben wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (European Medicines Agency (EMA), 2008; European Medicines Agency (EMA), 2012).

In onkologischen Erkrankungen mit einem längeren Verlauf und möglichen weiteren patientenindividuellen Folgetherapien, ist es im Rahmen von klinischen Studien problematisch, den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Patientenindividuelle Folgetherapien können den Effekt einzelner vorangegangener Komponenten überdecken und machen eine verzerrungsfreie Analyse des Gesamtüberlebens unmöglich. Dieses Problem kann durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als primären Studienendpunkt vermieden werden.

In der METEOR-Studie wurde der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache operationalisiert. Die Progression wird in der METEOR-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) durch ein verblindetes IRC beurteilt. Die Krankheitsprogression ist gemäß WHO eines von vier

Kriterien, um die Veränderung eines Tumorleidens zu beschreiben (Miller et al., 1981). Diese Kriterien wurden von der RECIST-Arbeitsgruppe entsprechend für die soliden Tumore definiert (Eisenhauer et al., 2009).

Tumorbewertung

Die Gesamtansprechrates (objective response rate, ORR) ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Das Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Besonders, wenn lebenswichtige Organe, wie beispielsweise die Niere, durch den Tumor betroffen sind, ist eine unmittelbare Kontrolle der Progression wichtig. Daher sehen viele Patienten und Ärzte sowohl eine schnelle und effektive Tumorkontrolle als auch das Verzögern der Tumorprogression als vorteilhaft (Zhuang et al., 2009).

Laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sollte die ORR nach internationalen Standards definiert werden (z. B. RECIST-, Volumetric RECIST- oder WHO-Kriterien) (European Medicines Agency (EMA), 2012).

In der METEOR-Studie wurde die Gesamtansprechrates wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) gemäß der Beurteilung des IRC mit den etablierten RECIST-Kriterien (Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009)) ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) erreicht haben und welches nach ≥ 28 Tagen erneut bestätigt wurde.

Das komplette Ansprechen ist gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1. der vollständige Rückgang aller Läsionen, das Vorhandensein nicht-pathologischer Lymphknoten (< 10 mm short axis) und die Normalisierung des Tumormarker-Levels für Nicht-Zielläsionen (Eisenhauer et al., 2009).

Unter dem partiellen Ansprechen versteht man eine mindestens 30%ige Reduktion der Summe der einzelnen Tumordurchmesser der Zielläsionen im Vergleich zum Ausgangswert (Eisenhauer et al., 2009).

Für die Gesamtansprechrates wurde ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (Petrelli und Barni, 2013) und der Lebensqualität (Victorson et al., 2006) gezeigt. Daraus ergibt sich auch die Patientenrelevanz für den Endpunkt Gesamtansprechrates.

Als bestes Gesamtansprechen eines Patienten versteht man gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1. das beste Ansprechen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung (Eisenhauer et al., 2009). Dazu werden sowohl CR, PR, als auch das Erreichen einer stabilen Erkrankung (stable disease, SD) und das Fortschreiten einer Erkrankung (progressive disease, PD) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfasst.

In der Studie METEOR wurden die Endpunkte CR, PR, SD und PD dargestellt. Eine stabile Erkrankung liegt vor, wenn keine neuen Läsionen auftreten und die Zielläsionen weder ein Ansprechen noch ein Fortschreiten aufweisen (Exelixis International (UK) Ltd., 2015a).

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015). Unerwünschte Ereignisse sollten im Rahmen einer Studie generell erfasst werden (European Medicines Agency (EMA), 1998). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt und zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Cella et al., 2006; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015).

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse der METEOR-Studie wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3
- Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die Lebensqualität der Patienten können in klinischen Studien anhand von validierten Fragebögen erfasst werden. Für die Erfassung der Symptomatik kamen in der METEOR-Studie zwei verschiedene Fragebögen zum Einsatz: der FKSI-19 (Cella et al., 2006) und der EuroQoL (EQ)-5D.

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Punkten, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Dieser beinhaltet insbesondere vier FKSI-disease-related symptoms (DRS)-Teilskalen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs:

- FKSI-DRS-Physical (z. B. Energielosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue)
- FKSI-DRS-Emotional (z. B. Schlafverhalten, Appetit, Angst)
- FKSI-Treatment Side Effects (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen)
- FKSI-Function/Well-Being (z. B. Arbeitsfähigkeit, Lebensqualität)

Der Patient gibt seine Einschätzung über den Schweregrad der Symptome, der Einschränkung seiner Aktivität, des generellen Gesundheitszustands und seiner Lebensqualität mittels einer 5-Punkte-Skala an (Rao et al., 2009; Rothrock et al., 2013). Beim FKSI-19 Score bzw. FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al., 2008). Neben dem aus 19 Fragen bestehenden Total Score wurden Post-hoc-Analysen für die 9-Item-Version FKSI-DRS durchgeführt. Dieser Fragebogen enthält eine aus dem FKSI-19 entnommene Teilmenge bestehend aus neun Fragen, welche die im Zusammenhang mit Nierenkrebs vorwiegend stehenden Symptome (Energienmangel, Erschöpfung, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen. Für den FKSI-DRS (9-Item-Version) beträgt die validierte minimal important difference (MID) gemäß der Publikation von Cella et al. 2007 2-3 Punkte (Cella et al., 2007). Der FKSI-DRS wird gemäß der Publikation von Cella et al. 2008 (Cella et al., 2008) ebenso wie der FKSI-19 der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (de Boer et al., 2004) mit guter Evidenz (Rabin und de Charro, 2001) für den Gesundheitszustand. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-5L) und einer visuellen Analogskala (EuroQoL-Visual Analogue Scale; EQ-VAS).

Der deskriptive Teil EQ-5D-5L beschreibt den Gesundheitszustand von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand von fünf Antwortlevel pro Dimension:

- 1) „keine Probleme“
- 2) „leichte Probleme“
- 3) „mäßige Probleme“
- 4) „große Probleme“
- 5) „extreme Probleme“

Die Antworten in den fünf Dimensionen können anschließend in einen Index (Nutzwert) umgerechnet werden.

Die EQ-VAS erlaubt den Patienten ihren eigenen Gesundheitszustand im Wertebereich von von 0 (schlechtester annehmbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester annehmbarer Gesundheitszustand) anzukreuzen. Die EQ-VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung stellen sowohl der FKSI-19-Fragebogen als auch die EQ-VAS patientenrelevante Endpunkte dar. Auch das IQWiG erkennt die Symptomatik der Erkrankung als patientenrelevanten Endpunkt an (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Der G-BA folgt dieser Einschätzung in seinen Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen und erkennt

Symptomatik und Lebensqualität ebenfalls als patientenrelevante Endpunkte an (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren, wie beispielsweise der Stratifizierung statistischer Modelle, der Analysepopulation oder des Analysezeitpunkts durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsanalysen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 4.2., 8.1.6) erwähnt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015), sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet. Dies betrifft insbesondere den Fall post hoc gebildeter Subgruppen. Zum einen ist es methodisch nicht korrekt, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zum anderen können dadurch Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen entstehen, die einen in Wahrheit vorliegenden statistisch signifikanten Effekt aufgrund hoher Varianz verdecken können. Außerdem steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Hier werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Faktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest durchgeführt, wann immer möglich auf Basis der individuellen Patientendaten. Falls der p-Wert des Interaktionstests $<0,2$ ist, liegt ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den einzelnen Subgruppen vor. Unterschreitet der p-Wert die Grenze von 0,05, wird dies als Beleg unterschiedlicher Effekte bezeichnet. Wenn die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, dann wird keine nach Subgruppen getrennte Nutzaussage vorgenommen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung und Unerwünschte Ereignisse werden Subgruppenanalysen zu den in Tabelle 4-F dargestellten Faktoren durchgeführt.

Tabelle 4-F: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der METEOR-Studie (Teil 1)

Subgruppenfaktoren	Subgruppen
Alter	<65 vs. ≥65 Jahre
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Region	Pazifik-Asien vs. Europa vs. Südamerika vs. Nordamerika
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)	günstig (0) vs. intermediär (1) vs. schlecht (2-3)
ECOG-Performance Status berechnet aus Karnofsky-Status	0 vs. 1 vs. ≥2
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien	1 vs. ≥2
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor	

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Da sich alle in dieser Indikation betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung (Stadium III und IV) befinden, sind Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere bzw. zum Krankheitsstadium nicht notwendig. Dagegen können bestimmte Risikofaktoren die Prognose des Nierenzellkarzinoms auch im fortgeschrittenen Stadium beeinflussen. Der MSKCC-Status (Motzer-Score) fasst diese Risikofaktoren für vortherapierte Patienten wie folgt zusammen (Motzer et al., 2004):

- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol/l (>10 mg/dl)
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Karnofsky Index <80%

Anhand der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren wird die Prognose des Krankheitsverlaufs als günstig (keine Risikofaktoren), intermediär (1 Risikofaktor) oder schlecht (2-3 Risikofaktoren) eingestuft, weshalb Subgruppenanalysen für den Faktor MSKCC-Status als sinnvoll erachtet und im Ergebnisteil dargestellt werden.

Der ECOG-Performance-Status (0, keine Symptome vs. 1, leichte Symptome vs. ≥2, Symptome höheren Grades) ist ein Index, der die Fähigkeit des Patienten, am täglichen Leben teilzunehmen, ausdrückt. Aufgrund des direkten Zusammenhangs zum Karnofsky Index werden für den ECOG-Performance-Status ebenfalls Subgruppenanalysen dargestellt.

Wesentliches Merkmal des Nierenzellkarzinoms ist eine Überexpression des VEGF und eine damit verbundene deregulierte Angiogenese im Tumorgewebe. Somit ist die zielgerichtete Hemmung der VEGF-Signalwege beim fortgeschrittenen RCC einer der wichtigsten therapeutischen Ansatzpunkte. Die Anzahl der gegen VEGFR-gerichteten Vortherapien (1 vs. ≥2) könnte den Behandlungseffekt beeinflussen und wird daher in Subgruppenanalysen auf Interaktion untersucht.

Darüber hinaus werden bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung zusätzlich folgende, im statistischen Analyseplan präspezifizierte Subgruppenfaktoren untersucht (siehe Tabelle 4-G).

Tabelle 4-G: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren in der METEOR-Studie (Teil 2)

Subgruppenfaktoren	Subgruppen
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß
Heng-Kriterium (Anzahl der Risikofaktoren)	niedriges Risiko (0) vs. intermediäres Risiko (1-2) vs. hohes Risiko (3-6)
Vorausgegangene Nephrektomie	ja vs. nein
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	<1 Jahr vs. ≥1 Jahr
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie	<6 Monate vs. ≥6 Monate
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress	<3 Monate vs. ≥3 Monate
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2	ja vs. nein
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zur Baseline)	<Median vs. ≥Median
Anzahl der Organe mit Metastasen	1 vs. 2 vs. ≥3
Lungenmetastasen	ja vs. nein
Lebermetastasen	ja vs. nein
Hirnmetastasen	ja vs. nein
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)	ja vs. nein
Viszeralmetastasen	ja vs. nein
Viszeral- und Knochenmetastasen	ja vs. nein
Tumor MET-IHC-Status	hoch vs. niedrig
CT: Computertomografie; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; MRT: Magnetresonanztomografie; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1/L2: Programmed cell death ligand-1/ligand-2; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor	

Schließlich werden (ebenfalls bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Tumorbewertung) die Subgruppen betrachtet, die

- Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie bzw.
- Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie

hatten. Diese beiden Populationen stellen keine im statistischen Analyseplan präspezifizierten Subgruppenfaktoren dar und wurden lediglich zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da für die Bewertung des Zusatznutzens eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
METEOR (NCT01865747) (ICTRP Search Portal, 2015; ClinicalTrials.gov, 2016; EU-CTR, 2016; PharmNetBund, 2016)	ja	ja	laufend, Rekrutierung abgeschlossen	~38 Monate Studienbeginn: Juni 2013 <u>PFS-Analyse</u> (primärer Endpunkt) Datenschnitt: 22. Mai 2015 Bericht: 11. Dezember 2015 <u>OS-Analyse:</u> 1. Interimanalyse: 22. Mai 2015 Bericht: 11. Dezember 2015 2. Interimanalyse: 31. Dezember 2015 Bericht: 8. Februar 2016	Cabozantinib vs. Everolimus
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 15. August 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib wurde wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 12. August 2016 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-E prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Klärung der Inkonsistenz entweder ausgeschlossen oder eingeschlossen.

Die Suche nach Cabozantinib im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 131 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=11) wurden die verbleibenden 120 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 117 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen für die Fragestellung zwei Publikationen den gesetzten Anforderungen. Die andere im Volltext gesichtete Publikation wurde ausgeschlossen (Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT gemäß der Fragestellung ergab zwei relevante Publikationen, die sich auf die klinische Studie METEOR beziehen (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016). Diese klinische Studie ist eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Everolimus im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die prädefinierten Einschlusskriterien erfüllte.

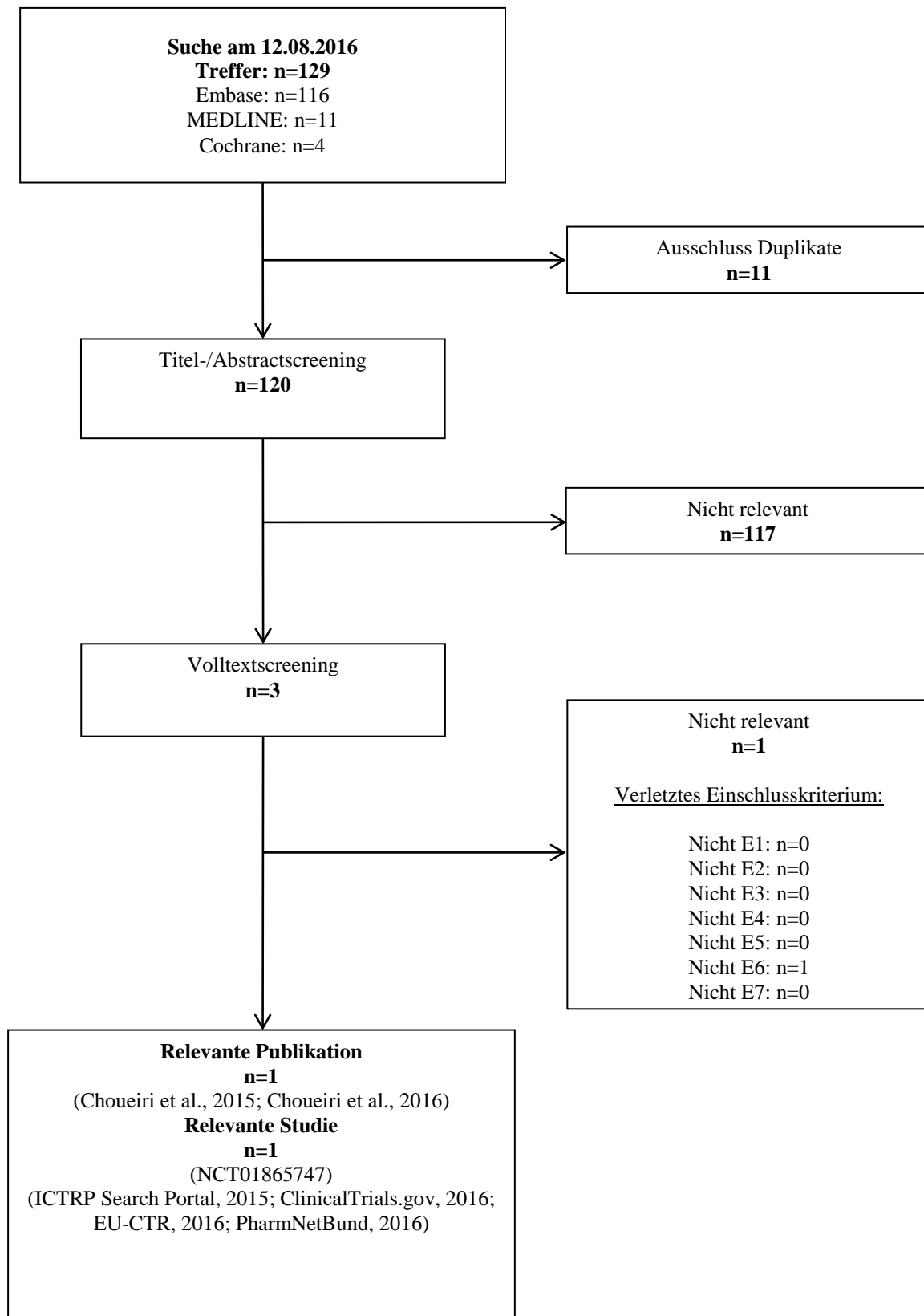


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
METEOR	(ICTRP Search Portal, 2015; ClinicalTrials.gov, 2016; EU-CTR, 2016; PharmNetBund, 2016)	ja	ja (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016)	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund bezieht sich auf den 12. August 2016.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Cabozantinib ergab eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die METEOR-Studie wurde in allen vier Registern (Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNetBund) identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert			Nicht zutreffend.			
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
METEOR	ja	ja ^d	nein	ja (Exelixis International (UK) Ltd., 2015a; Exelixis International (UK) Ltd., 2016a)	ja (ICTRP Search Portal, 2015; ClinicalTrials.gov, 2016; EU-CTR, 2016; PharmNetBund, 2016)	ja (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Exelixis ist Sponsor der Studie und hat die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Europa an Ipsen Pharma GmbH übertragen.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
METEOR	RCT, Phase 3, offen, parallel	Patienten (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem RCC, die während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression hatten. KPS-Score der Patienten sollte ≥70% sein. Stabile Patienten mit Hirnmetastasen waren ebenfalls zugelassen. Erlaubte vorausgegangene Therapien - ohne Einschränkung der Anzahl - waren Zytokine, Chemotherapien, monoklonale Antikörper (inklusive gezielter Therapien bezüglich der Rezeptoren VEGF, PD-1 oder PD-L1). Nicht zugelassen waren	<u>ITT-Population:</u> Cabozantinib (n=330) Everolimus (n=328) <u>PITT-Population:</u> Cabozantinib (n=187) Everolimus (n=188) <u>Safety-Population</u> ¹ : Cabozantinib (n=331) Everolimus (n=322)	<u>Run-in-Phase:</u> Screening der Patienten, in dem untersucht wird, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen. <u>Behandlungsphase:</u> Patienten erhalten unverblindet gemäß Randomisierung entweder Cabozantinib oder Everolimus, solange der klinische Nutzen unter Behandlung bestehen bleibt, und solange keine inakzeptable Toxizität auftritt oder eine folgende systemische Antikrebstherapie erforderlich ist. In dieser Zeit unterziehen sie sich periodischen Sicherheits- und Tumorbewertungen. <u>Nachbeobachtungsphase:</u> Nachfolgende Beobachtung der Patienten hinsichtlich Sicherheit (bis 30 (+14) Tage nach	Internationale multizentrische Studie in 173 Studienzentren (Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA). 08/2013–05/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> - Gesamtüberleben - Tumorbewertung anhand der Gesamtansprechrate (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-19-Fragebogen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogen - Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ein- fach verblindet/offen , parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		Patienten mit vorausgegangener Therapie eines mTOR- Inhibitors oder Cabozantinib, sowie Patienten mit bekannter unkontrollierbarer Krankheit.		Therapieabbruch) und Überleben (alle acht Wochen).		
<p>1: In der Safety-Population befanden sich 331 Patienten unter Cabozantinib (1 Patient des Everolimus-Arms erhielt Cabozantinib) und 322 Patienten unter Everolimus (5 Patienten des Everolimus-Arms wurden randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung).</p> <p>EQ-5D: Messinstrument der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Bestimmung der Lebensqualität; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy - kidney symptom index-19; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KPS: Karnofsky performance status; mTOR: Mechanistic target of rapamycin; PITT-Population: Primary Endpoint Intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vascular endothelial growth factor; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor</p>						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cabozantinib	Everolimus	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
METEOR	60 mg Cabozantinib, einmal täglich, oral	10 mg Everolimus, einmal täglich, oral	<p>Die erste Dosis musste in der Klinik eingenommen werden. Patienten wurden angehalten mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Behandlung nichts zu essen.</p> <p><u>Dosisreduktion für Cabozantinib:</u> Bei inakzeptabler Toxizität Reduktion jederzeit möglich. Erste Dosisreduktion von 60 mg auf 40 mg, zweite Reduktion von 40 mg auf 20 mg. Im Falle eines unerwünschten Ereignisses, das auf die Behandlung zurückzuführen ist, wird je nach CTCAE-Grad eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Dosierung gemäß empfohlenen Leitlinien für das Vorgehen von auftretender Toxizität durch Verabreichung von Studienmedikation vorgenommen.</p> <p><u>Dosisreduktion für Everolimus:</u> Reduktion oder Unterbrechung der Dosierung möglich bei intolerablen, unerwünschten Reaktionen. Bei Vornehmen einer Dosisreduktion sollte die bisherige Dosis des Patienten um mindestens 50% reduziert werden. Bei Vornehmen einer Unterbrechung der Dosierung von mehr als sechs Wochen, sollte die Behandlung mit Everolimus vollständig eingestellt werden.</p>
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: METEOR^a	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
Alter (Jahre)		
Median (Min–Max)	62,5 (32-86)	62,0 (31-84)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
<65	196 (59)	198 (60)
≥65	134 (41)	130 (40)
Geschlecht, n (%)		
männlich	253 (77)	241 (73)
weiblich	77 (23)	86 (26)
keine Angabe	0	1 (0)
Region, n (%)		
Europa	167 (51)	153 (47)
Nordamerika	118 (36)	122 (37)
Pazifik-Asien	39 (12)	47 (14)
Südamerika	6 (1,8)	6 (1,8)
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF) , n (%)		
günstig (0)	150 (45)	150 (46)
intermediär (1)	139 (42)	135 (41)
schlecht (2-3)	41 (12)	43 (13)
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien, n (%)		
1	235 (71)	229 (70)
≥2	95 (29)	99 (30)
ECOG Performance Status berechnet aus Karnofsky-Status, n (%)		
0	226 (68)	216 (66)
1	104 (32)	112 (33)
≥2	0	0
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
nicht-weiß	46 (14)	42 (13)
weiß	269 (82)	263 (80)
keine Angabe	15 (4)	23 (7)
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren), n (%)		
niedriges Risiko (0)	66 (20)	62 (19)
intermediäres Risiko (1-2)	210 (64)	214 (65)
hohes Risiko (3-6)	54 (16)	52 (16)
Vorausgegangene Nephrektomie, n (%)		
Nein	47 (14)	49 (15)
Ja	283 (86)	279 (85)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung, n (%)		
<1 Jahr	59 (18)	76 (23)
≥1 Jahr	271 (82)	251 (77)

Studie: METEOR^a	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
keine Angabe	0	1 (0)
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie, n (%)		
<6 Monate	88 (27)	102 (31)
≥6 Monate	242 (73)	224 (68)
keine Angabe	0	2 (0,6)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)		
Median (Min – Max)	2,8 (0-30)	2,5 (0-33)
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress, n (%)		
<3 Monate	275 (83)	262 (80)
≥3 Monate	52 (16)	65 (20)
keine Angabe	3 (1)	1 (1)
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2, n (%)		
Nein	312 (95)	314 (96)
Ja	18 (5)	14 (4)
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline) , n (%)		
<Median	165 (50)	163 (50)
≥Median	165 (50)	164 (50)
keine Angabe	0	1 (0)
Anzahl der Organe mit Metastasen, n (%)		
1	59 (18)	56 (17)
2	101 (31)	77 (23)
≥3	168 (51)	190 (58)
keine Angabe	2 (0,6)	5 (1,5)
Lungenmetastasen, n (%)		
Nein	126 (38)	116 (35)
Ja	204 (62)	212 (65)
Lebermetastasen, n (%)		
Nein	242 (73)	225 (69)
Ja	88 (27)	103 (31)
Hirnmetastasen, n (%)		
Nein	328 (99)	327 (100)
Ja	2 (0,6)	1 (0,3)
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt) , n (%)		
Nein	253 (77)	263 (80)
Ja	77 (23)	65 (20)

Studie: METEOR^a	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)
Viszeralmetastasen, n (%)		
Nein	89 (27)	83 (25)
Ja	241 (73)	245 (75)
Viszeral- und Knochenmetastasen, n (%)		
Nein	270 (82)	276 (84)
Ja	60 (18)	52 (16)
Tumor MET-IHC-Status, n (%)		
hoch	48 (15)	48 (15)
niedrig	138 (42)	151 (46)
unbekannt	144 (44)	129 (39)
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie, n (%)	135 (41)	132 (40)
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie, n (%)	88 (27)	83 (25)
<p>a: Baseline-Charakteristika der METEOR-Studie basierend auf der ersten Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015), unter Verwendung der ITT-Population</p> <p>CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; MRT: Magnetresonanztomografie; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1/L2: Programmed cell death ligand-1/ligand-2; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie METEOR ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib und Everolimus, in der Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem Nierenzellkarzinom behandelt wurden, die während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression hatten. Es wurden Patienten eingeschlossen, deren KPS-Score $\geq 70\%$ war. Stabile Patienten mit Hirnmetastasen waren ebenfalls zugelassen. Erlaubte vorausgegangene Therapien - ohne Einschränkung der Anzahl - waren Zytokine, Chemotherapien, monoklonale Antikörper (inklusive gezielter Therapien bezüglich der Rezeptoren VEGF, PD-1 oder PD-L1). Nicht zugelassen waren Patienten mit vorausgegangener Therapie eines mechanistic target of rapamycin (mTOR)-Inhibitors oder Cabozantinib, sowie Patienten mit bekannter unkontrollierbarer Krankheit.

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.

In der ITT-Population befanden sich 658 Patienten, von denen 330 Patienten in den Cabozantinib-Arm und 328 Patienten in den Everolimus-Arm randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF) im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib oder Everolimus. Zur primären Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben wurde die PITT-Population (Primary endpoint intention-to-treat-Population), bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – 187 unter Cabozantinib, 188 unter Everolimus, Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung – definiert. Die PITT-Population wurde herangezogen, um mögliche Verzerrungen durch einen zu hohen Einfluss von Patienten mit frühen Progressen zu vermeiden. In der Safety-Population befanden sich 331 Patienten unter Cabozantinib (ein Patient des Everolimus-Arms erhielt Cabozantinib) und 322 Patienten unter Everolimus (fünf Patienten des Everolimus-Arms wurden randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung).

In der Behandlungsphase erhielten Patienten unverblindet die ihnen gemäß Randomisierung zugeteilte Studienmedikation, solange der klinische Nutzen unter Behandlung bestehen blieb, und solange keine inakzeptable Toxizität auftrat oder eine folgende systemische Antikrebstherapie erforderlich war. In dieser Zeit unterzogen sie sich periodischen Sicherheits- und Tumorbewertungen. Nach Beendigung der Behandlung wurden nachfolgende Beobachtungen der Patienten hinsichtlich Sicherheit (bis 30 (+14) Tage nach Therapieabbruch) und Überleben (alle acht Wochen) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Tumorbewertung anhand der Gesamtansprechrate (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1), gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-19-Fragebogens (validiert in der Indikation RCC) und anhand des EQ-5D-Fragebogens sowie unerwünschte Ereignisse. In die Bewertung des Gesamtüberlebens wurden Ergebnisse aus zwei Datenschnitten (erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015, zweite Interimanalyse vom 31. Dezember 2015) herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF) waren die Patientenanteile der einzelnen Kategorien in den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus ausgeglichen. Etwa 71% der Patienten der ITT-Population in der METEOR-Studie hatten genau eine gegen VEGFR-gerichtete Vortherapie erhalten. Weitere 29% der Patienten erhielten bereits zwei oder mehr VEGFR-TKI-Therapien. Außerdem zeigten 46% der Patienten ein günstiges (keine Risikofaktoren), 42% ein intermediäres (1 Risikofaktor) und 13% ein schlechtes MSKCC-

Risikoprofil (2-3 Risikofaktoren). Darüber hinaus waren für viele weitere demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika homogene Anteile in beiden Behandlungsgruppen der METEOR-Studie zu beobachten.

Demografische Patientencharakteristika

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug 62 Jahre, 40% der Patienten waren ≥ 65 Jahre, 81% der Patienten weiß und 75% der Patienten waren männlich. Patienten des Cabozantinib-Arms kamen zu 51% aus Europa, zu 36% aus Nordamerika, zu 12% aus Pazifik-Asien und zu 1,8% aus Südamerika. Eine ähnliche Verteilung zeigten Patienten unter Everolimus. Dort waren 47% der Patienten aus Europa, 37% aus Nordamerika, 14% aus Pazifik-Asien und ebenfalls 1,8% aus Südamerika. Insgesamt hatten 20% der Patienten ein niedriges Risiko (keine Risikofaktoren) gemäß Heng-Kriterium, 64% ein intermediäres Risiko (1-2 Risikofaktoren) und 16% ein hohes Risiko (3-6 Risikofaktoren). Ein hoher Patientenanteil (ca. 85%) hatte vor Studienbeginn eine Nephrektomie.

Patientenstatus zur Baseline und Krebsvorgeschichte

Im Cabozantinib-Arm betrug die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung 2,8 Jahre, wobei für 82% der Patienten mehr als ein Jahr zwischen den genannten Zeitpunkten lag. Im Everolimus-Arm betrug die mediane Zeit 2,5 Jahre und der Patientenanteil, bei dem zwischen erstem Diagnosezeitpunkt und Randomisierung mehr als ein Jahr verging, lag bei 77%. Der überwiegende Anteil der Patienten befand sich im Krankheitsstadium IV (Cabozantinib: 82%; Everolimus: 88%). Bei 18% der Patienten des Cabozantinib-Arms waren lediglich in einem Organ Metastasen vorhanden, während bei 31% zwei Organe und bei weiteren 51% der Patienten drei oder mehr Organe von Metastasen befallen waren. Patienten unter Everolimus zeigten eine ähnliche Verteilung; hier gab es Metastasenbefunde in genau einem Organ bei 17% der Patienten, in zwei Organen bei 23% und in drei oder mehr Organen bei 58% der Patienten. Metastasen befanden sich bei 62% der Patienten des Cabozantinib-Arms in der Lunge, bei 27% in der Leber und bei 0,6% im Gehirn. Weiter hatten 23% der Cabozantinib-Patienten Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt), 73% Viszeralmetastasen und 18% sowohl Viszeral- als auch Knochenmetastasen. Im Everolimus-Arm befanden sich bei 65% der Patienten Metastasen in der Lunge, bei 31% in der Leber und bei 0,3% im Gehirn. Außerdem hatten 20% der Patienten des Everolimus-Arms Knochenmetastasen, 75% Viszeralmetastasen und 16% sowohl Viszeral- als auch Knochenmetastasen. Bei insgesamt 15% der Patienten war der MET-IHC-Status hoch, bei 44% niedrig.

Vorangegangene systemische Therapien

Wie oben beschrieben waren durch die Stratifizierung nach Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien die Anteile in den Behandlungsarmen ausgeglichen. 73% der Patienten des Cabozantinib-Arms standen sechs oder mehr Monate unter Behandlung der ersten VEGFR-TKI-Therapie. Bei 83% der Patienten des Cabozantinib-Arms vergingen weniger als drei Monate von Beginn ihrer letzten Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress. Im Everolimus-Arm wurden 68% der Patienten länger als sechs Monate mit ihrem ersten VEGFR-TKI behandelt, während die Zeit von Beginn der letzten

vorausgegangenen Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress bei 80% der Everolimus-Patienten weniger als drei Monate betrug. Bei 41% der Cabozantinib-Patienten und 40% der Everolimus-Patienten in der METEOR-Studie war Sunitinib die einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie. Außerdem stellte Pazopanib bei 27% der Cabozantinib-Patienten und bei 25% der Everolimus-Patienten die zuvor einzige VEGFR-TKI-Therapie dar. Zwei Patienten (0,6%) des Everolimus-Arms hatten vor Baseline bereits eine Behandlung mit Temsirolimus erhalten und hätten laut Ein- und Ausschlusskriterien nicht an der METEOR-Studie teilnehmen dürfen. Aufgrund des geringen Anteils wird darauf im Weiteren nicht eingegangen. Gemäß Einschlusskriterien war der Anteil an Patienten, die eine vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2 erhalten hatten, auf maximal 10% beschränkt. Im Einzelnen hatten im Cabozantinib-Arm 5% und im Everolimus-Arm 4% bereits eine entsprechende Therapie erhalten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der METEOR-Studie deckt die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation vollständig ab.

Mit Ausnahme weniger Patienten des Everolimus-Arms (ein Patient erhielt Cabozantinib; fünf Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt) erhielten alle Patienten der METEOR-Studie die ihnen laut Randomisierung zugeordnete Studienmedikation in der in Deutschland gemäß Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH, 2016)vorgesehenen Dosierung und Verabreichungsform (60 mg Cabozantinib, einmal täglich, oral bzw. 10 mg Everolimus, einmal täglich, oral).

Die demografischen Eigenschaften der METEOR-Studienpopulation sind bezüglich der Faktoren Alter, Geschlecht und MSKCC-Score mit denen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ab der Zweitlinie in Deutschland vergleichbar (Tabelle 4-8). Diese Aussage stützt sich auf Daten eines Interimreports des iomedico Nierenzellkarzinom-Registers (iomedico AG, 2015) für fortgeschrittenes RCC. Für den MSKCC-Score wurde im Nierenzellkarzinom-Register die Version aus dem Jahr 2002 (Motzer et al., 2002) verwendet, welche fünf Risikofaktoren erfasst, während in der METEOR-Studie die Version für vortherapierte Patienten (Motzer et al., 2004) verwendet wurde, welche nur drei Risikofaktoren erfasst. Aufgrund der geringeren Anzahl an erfassten Risikofaktoren in dieser (reduzierten) Version, wird ein Patient eher in die Kategorie „günstig“ eingestuft. Es ist demzufolge davon auszugehen, dass sich die Verteilungen der MSKCC-Scores zwischen dem Nierenzellkarzinom-Register und der METEOR-Studie nicht stark unterscheiden.

Tabelle 4-8: Gegenüberstellung von Populationscharakteristika

	METEOR-Studie		Nierenzellkarzinom-Register		
	Cabozantinib (N=330)	Everolimus (N=328)	Zweitlinie (N=676)	Drittlinie (N=340)	Viertlinie (N=141)
Alter (Jahre)					
Mittelwert (Stabw)	61,7 (9,51)	61,1 (10,50)	66,9 (10,2)	66,5 (10,1)	65,9 (10,5)
Geschlecht, %					
weiblich	23	26	29,9	30,0	27,7
MSKCC-Score ^a [Anzahl der Risikofaktoren], %					
günstig [0]	45	46			
intermediär [1]	42	41			
schlecht [2-3]	12	13			
MSKCC-Score ^b [Anzahl der Risikofaktoren], %					
günstig [0]			29,1	23,4	26,4
intermediär [1-2]			60,5	61,9	61,8
schlecht [3-5]			10,4	14,7	11,8
a: Version aus dem Jahr 2004 für vortherapierte Patienten (Motzer et al., 2004) erfasst drei Risikofaktoren:					
– Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol/l (>10 mg/dl)					
– Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes					
– Karnofsky Index <80%					
b: Version aus dem Jahr 2002 (Motzer et al., 2002) erfasst 5 Risikofaktoren:					
– LDH > 1,5 des oberen Normwertes					
– Karnofsky Index < 80%					
– Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes					
– Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg / dl)					
– Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie im Rezidiv < 1 Jahr					
LDH: Lactatdehydrogenase; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center ; N: Anzahl der Patienten; Stabw: Standardabweichung					

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie Studienpopulation in der METEOR-Studie sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
METEOR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie METEOR ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib und Everolimus. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF) im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib oder Everolimus. Die Studienzentren verwendeten hierfür ein interactive voice record system (IVRS) oder interactive web response system (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können. In die Bewertung des Gesamtüberlebens wurden Ergebnisse aus zwei Datenschnitten (erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015, zweite Interimanalyse vom 31. Dezember 2015) herangezogen. Dabei zeigte die Auswertung zum späteren Zeitpunkt sehr ähnliche Ergebnisse zur ersten Interimanalyse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht. Für beide Zeitpunkte wurde das Verzerrungspotenzial niedrig eingestuft. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie METEOR als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie METEOR	geplante Interimanalyse vom 22. Mai 2015			ungeplante Interimanalyse vom 31. Dezember 2015			finale Ergebnisse
	ITT	PITT	Safety	ITT	PITT	Safety	
Population	ITT	PITT	Safety	ITT	PITT	Safety	
Gesamtüberleben	ja	ja	--	ja ^a	ja	--	voraussichtlich 2017 ^b
Progressionsfreies Überleben ^c	ja	ja ^a	--	--	--	--	22. Mai 2015
Tumorbewertung ^c	ja ^a	ja	--	--	--	--	22. Mai 2015
Unerwünschte Ereignisse	--	--	ja	--	--	nein	voraussichtlich 2017
Gesundheits- bezogene Lebensqualität	ja	nein	--	--	--	--	22. Mai 2015
<p>a: primäre Analyse, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>b: die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2015) noch nicht erreicht war.</p> <p>c: bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1</p> <p>ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung);</p>							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
METEOR	<p>Dauer Gesamtüberleben = (Datum Tod oder Zensierung – Datum Randomisierung) + 1</p> <p>Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert wurde, rechtszensiert.</p> <p>Der formale Hypothesentest wurde auf Basis der ITT-Population anhand eines stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt und für die PITT-Population wiederholt. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren die hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren, Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF). Im statistischen Analyseplan war vorgesehen, die Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren aus den Quelldaten des EDC System heranzuziehen.</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das hinsichtlich derselben Faktoren wie der Log-Rank-Test stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>Der Überlebensstatus der Patienten wurde zu allen geplanten Visiten und nach der Post-Treatment-Follow-Up-Visite alle 8 Wochen (± 7 Tage) bestimmt. Patienten wurden bis zum Tod, dem Rückzug der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des Sponsors, die Datenerfassung zu beenden, nachverfolgt.</p>
<p>eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METEOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Zwar handelt es sich bei der METEOR-Studie um eine offene Studie, da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, dennoch wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
METEOR (Interimanalyse 22. Mai 2015)							
ITT-Population ^b	330	89 (27)	nicht berechnet	328	113 (34)	nicht berechnet	0,68 [0,51; 0,90] 0,006
PITT-Population ^b	187	65 (35)	nicht berechnet	188	78 (41)	nicht berechnet	0,71 [0,51; 1,00] 0,046
METEOR (Interimanalyse 31. Dezember 2015)							
ITT-Population ^b	330	140 (42)	21,4 [18,7; NE]	328	180 (55)	16,5 [14,7; 18,8]	0,67 [0,53; 0,83] 0,0003
PITT-Population ^b	187	92 (49)	21,3 [17,2; NE]	188	119 (63)	16,3 [13,7; 18,7]	0,67 [0,51; 0,88] 0,0035
<p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren wurden aus den Quelldaten des EDC System herangezogen.</p> <p>b: Für die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde die Verwendung der ITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert. Die Analysen auf Basis der PITT-Population stellen somit Sensitivitätsanalysen dar.</p> <p>EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Todesfälle; NE: nicht berechenbar; PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung)</p>							

Die erste Interimanalyse für das Gesamtüberleben wurde basierend auf dem Datenschnitt vom 22. Mai 2015 durchgeführt. Bei dieser wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 89 Todesfälle (27%) und im Everolimus-Arm 113 Todesfälle (34%) verzeichnet. Nominell

ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine Reduktion des Risikos für Tod um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,90]; $p=0,006$). Abbildung 4-2 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dar. Insgesamt waren bei dieser Interimanalyse 49% (202/408 Todesfälle) der für die finale Analyse geplanten Ereignisse aufgetreten. Das zu diesem Anteil notwendige Signifikanzniveau von $p\leq 0,0019$ für ein vorzeitiges Erreichen des Endpunkts war somit zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse noch nicht erfüllt.

Die zweite Interimanalyse für das Gesamtüberleben wurde basierend auf dem Datenschnitt vom 31. Dezember 2015 durchgeführt. Bei dieser Interimanalyse wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 140 Todesfälle (42%) und im Everolimus-Arm 180 Todesfälle (55%) verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 21,4 [18,7; NE] Monaten und im Everolimus-Arm bei 16,5 [14,7; 18,8] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 33% (HR [95%-KI]: 0,67 [0,53; 0,83]; $p=0,0003$). Abbildung 4-3 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Studienarme dar. Der Anteil an überlebenden Patienten war unter Cabozantinib im gesamten Studienverlauf höher als unter Everolimus. Die Überlebensraten unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus betrugen 6 Monate nach Randomisierung 91% vs. 81%, 12 Monate danach 73% vs. 63%, 18 Monate danach 58% vs. 47% und 24 Monate nach Randomisierung 48% vs. 31%. Insgesamt waren bei dieser Interimanalyse 78% (320/408 Todesfälle) der für die finale Analyse geplanten Ereignisse aufgetreten. Das zu diesem Anteil notwendige Signifikanzkriterium von $p<0,0163$ für ein vorzeitiges Erreichen des Endpunkts wurde unterschritten. Die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse noch nicht erreicht war.

Die Auswertung der zweiten Interimanalyse zeigte sehr ähnliche Ergebnisse zur ersten Interimanalyse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Auch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der PITT-Population ergab sich sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Interimanalyse eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm.

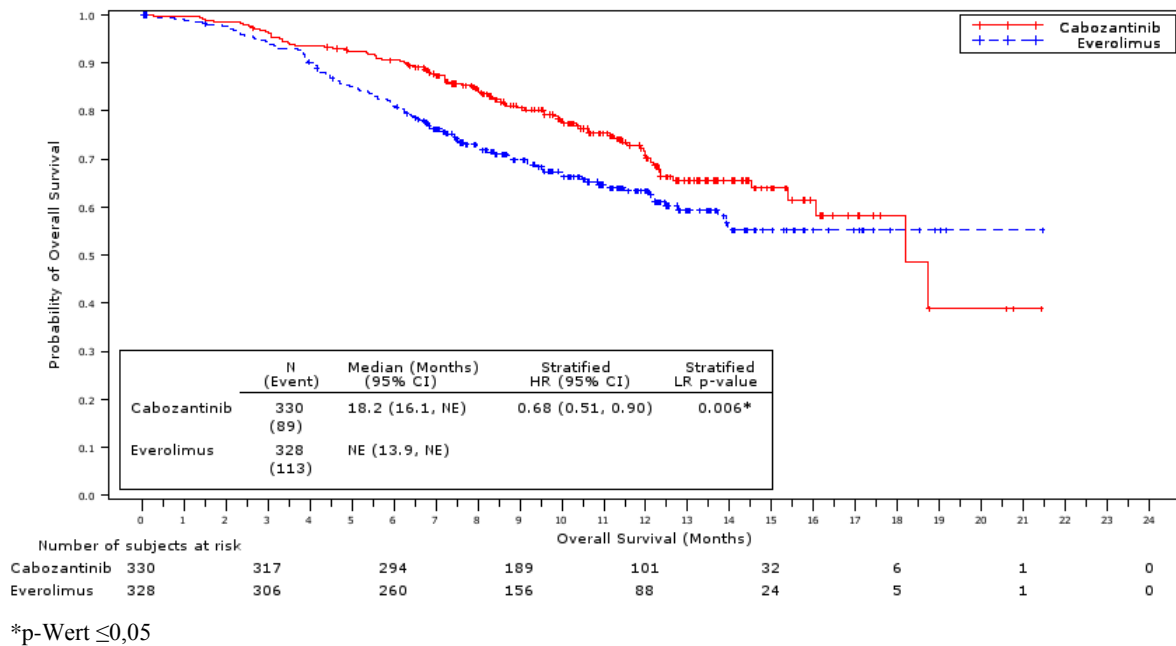


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

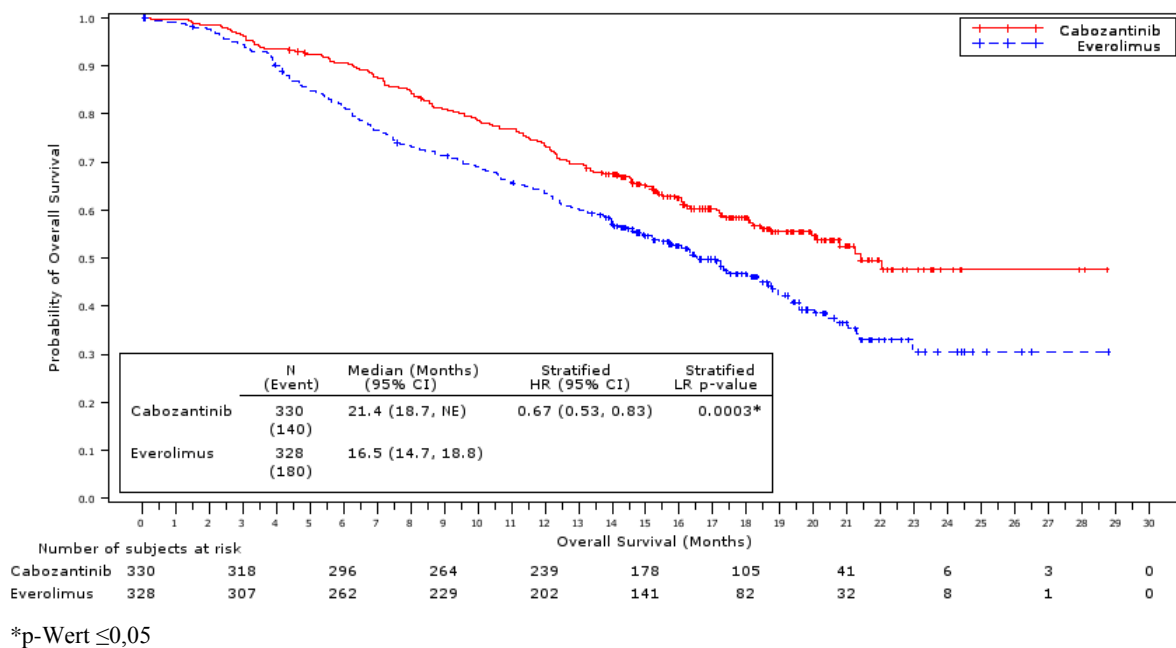


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 31. Dezember 2015 (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
METEOR	<p>Die Dauer des progressionsfreien Überlebens war als die Zeit von der Randomisierung bis zum Progress, bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1), oder bis zum Tod definiert (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).</p> <p>Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate] = (frühestes Datum von Tod, Progress oder Zensurierung – Datum Randomisierung+1)/30,4375</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie. Die primäre, präspezifizierte Analyse war nach dem Auftreten von mindestens 259 Ereignissen (Tod oder Progression) in der PITT-Population und dem Einschluss aller 650 geplanten Patienten der ITT-Population durchzuführen. Für die primäre Analyse wurde die PITT-Population herangezogen, um mögliche Verzerrungen durch einen zu hohen Einfluss von Patienten mit frühen Progressen zu vermeiden.</p> <p>Es wurden ausschließlich adäquate Tumorbewertungen zur Bestimmung von Progressen oder Zensurierungen herangezogen. Als adäquate Tumorbewertungen wurden Bewertungen des Tumoransprechens gemäß RECIST (Version 1.1) als komplettes Ansprechen (complete response, CR), partielles Ansprechen (partial response, PR), stabile Erkrankung (stable disease, SD), Progress (progressive disease, PD) oder nicht zutreffend (not applicable, NA) (keine Zielläsionen zur Baseline) definiert. Bei teilweise fehlenden Tumordaten oder intermediären Läsionen wurde, sofern ein Progress nicht anderweitig ersichtlich war, das Tumoransprechen mit "nicht bewertbar" ("not evaluable") angegeben und als nicht adäquat betrachtet. Das dokumentierte Progressionsdatum war festgelegt als das Datum der Visite der Tumorbewertung, bei der ein Progress festgestellt wurde. Wenn die Tumorbewertung auf mehreren Untersuchungen (z. B. tomographische Verfahren) beruhte, wurde das Datum der ersten Untersuchung als Progressionsdatum (oder Datum der Zensurierung) herangezogen.</p> <p>Generelle Regeln zur Zensurierung von Patienten für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die vor einem Progress eine nachfolgende gegen den Tumor gerichtete Therapie (einschließlich Bestrahlung außer Bestrahlung des Knochens) erhielten, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung an oder vor dem Datum, an dem die nachfolgende Therapie initiiert wurde, rechtszensiert. • Patienten, die vor einem Progress einer operativen Tumoresektion unterzogen wurden, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung an oder vor dem Datum der Operation rechtszensiert. • Patienten ohne Progress, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht zensiert worden waren, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung rechtszensiert. • Patienten, die unmittelbar vor einem Progress zwei oder mehr geplante Tumorbewertungen aufeinanderfolgend verpassten, wurden an dem Datum ihrer letzten adäquaten Tumorbewertung vor den fehlenden/inadäquaten Tumormessungen rechtszensiert. • Sofern unmittelbar nach zwei oder mehr fehlenden/inadäquaten Tumorbewertungen wieder eine adäquate Tumorbewertung der Kategorie SD, PR oder CR verfügbar war, wurde dies als hinreichender Nachweis dafür erachtet, dass kein Progress erfolgt war, und die fehlenden Tumorbewertungen wurden vernachlässigt. <p>Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der Studienarme wurde für den primären Endpunkt mit einem stratifizierten Log-Rank-Test und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren dieselben, die auch</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das ebenfalls hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert war, durchgeführt.</p> <p>Die Ablehnung der Nullhypothese sowie die Inferenz, dass das progressionsfreie Überleben im Cabozantinib-Arm besser war als im Everolimus-Arm, war bei einem HR <1 in Verbindung mit einem statistisch signifikanten p-Wert des Log-Rank-Tests vorgesehen.</p>
<p>CR: Komplettes Ansprechen; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); NA: Nicht zutreffend (not applicable); PD: Progressive disease; PITT: Primary endpoint intention-to-treat (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SD: Stabile Erkrankung</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Progressionsfreie Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METEOR	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
<p>a: Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben liegen sowohl Ergebnisse zur PITT- als auch zur ITT-Population vor.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; PITT: Primary endpoint intention-to-treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der PITT-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten). Die Verwendung dieser Analysepopulation war präspezifiziert, um mögliche Verzerrungen durch eine zu hohe Gewichtung von Patienten mit frühen Progressen zum Zeitpunkt der primären Analyse bei der ersten Interimanalyse zu vermeiden. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen ITT-Population (alle randomisierten Patienten) liegt vor.

Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Zwar handelt es sich bei der METEOR-Studie um eine offene Studie, allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt Progressionsfreies Überleben beruht, durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird daher als niedrig bewertet.

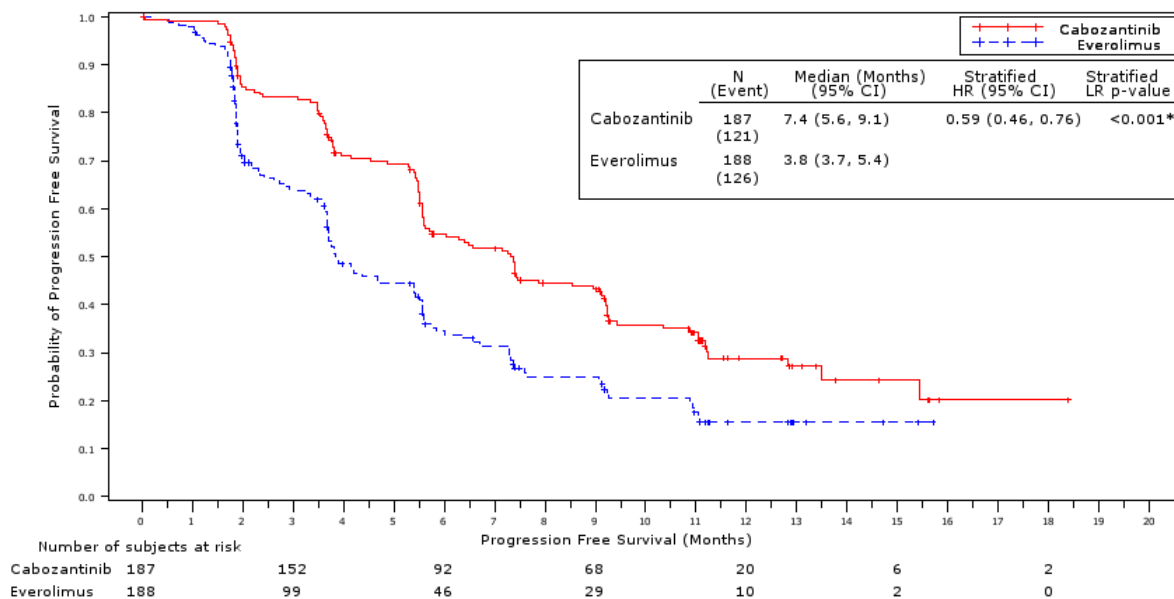
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt HR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
METEOR (Interimanalyse 22. Mai 2015)							
PITT-Population ^b	187	121 (65)	7,4 [5,6; 9,1]	188	126 (67)	3,8 [3,7; 5,4]	0,59 [0,46; 0,76] <0,001
ITT-Population ^b	330	180 (55)	7,4 [6,6; 9,1]	328	214 (65)	3,9 [3,7; 5,1]	0,52 [0,43; 0,64] <0,001
<p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren wurden aus den Quelldaten des EDC System herangezogen.</p> <p>b: Für die primäre Analyse des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben wurde die Verwendung der PITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert. Die Analyse auf Basis der ITT-Population stellt somit eine Sensitivitätsanalyse dar.</p> <p>EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Progress oder Tod; PITT-Population: Primary endpoint intent-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung)</p>							

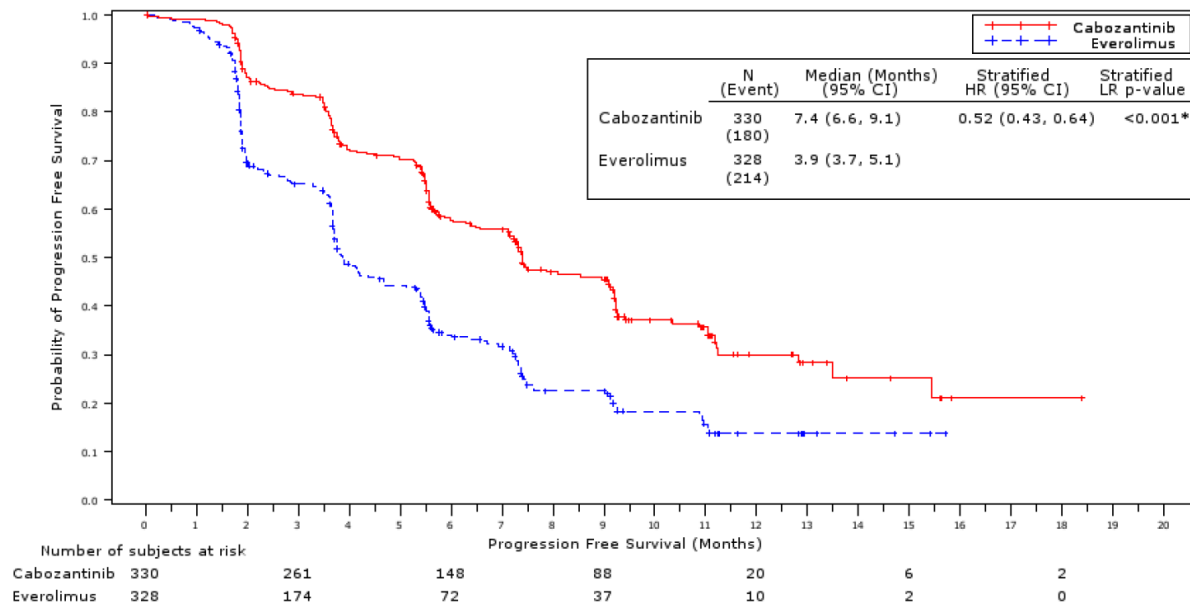
Das Progressionsfreie Überleben ist der primäre Endpunkt der METEOR-Studie. Für die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war die PITT-Population als Analysepopulation definiert. Die vorliegende erste Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) war als Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert. Dieser Datenschnitt stellt für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben die finalen Ergebnisse dar.

Bei der Interimanalyse wurde in der PITT-Population im Cabozantinib-Arm bei 121 Patienten (65%) ein Ereignis (Tod oder Progression) und im Everolimus-Arm bei 126 Patienten (67%) ein Ereignis (Tod oder Progression) verzeichnet. Abbildung 4-4 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dar. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 7,4 [5,6; 9,1] Monaten und im Everolimus-Arm bei 3,8 [3,7; 5,4] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]). Auch bei der Auswertung auf Basis der ITT-Population ergab sich eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm.



*p-Wert $\leq 0,05$

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population)



*p-Wert $\leq 0,05$

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für das Progressionsfreie Überleben in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung der Tumorbewertung

Studie	Operationalisierung
METEOR	<p>Der Endpunkt Tumorbewertung wird anhand der Gesamtansprechrates operationalisiert.</p> <p>Die Gesamtansprechrates war der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline, deren bestes Ansprechen bis zum Datenschnitt durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) als komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) bewertet wurde, sofern sich diese Bewertung auch bei einer nachfolgenden Visite ≥ 28 Tage später bestätigte.</p> <p>In die Berechnung des besten Ansprechens (ebenso wie in die Berechnung der Größe der Zielläsionen für den Waterfall-Plot – siehe unten) wurden ausschließlich Tumorbewertungen, die vor der Zensurierung eines Patienten entsprechend der Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgten, einbezogen. Für die primäre Analyse wurde die ITT-Population herangezogen, zusätzlich wurde die PITT-Population betrachtet. Patienten ohne Post-Baseline-Bewertungen des Tumoransprechens wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der Gesamtansprechrates zwischen den Studienarmen wurde anhand eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,01 durchgeführt. Für den Punktschätzer des Gesamtansprechens wurden Konfidenzintervalle mit der exakten Methode berechnet. Darüber hinaus wurde die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (definiert als die Summe der Durchmesser der Zielläsionen) anhand eines Waterfall-Plots sowohl auf Basis der ITT- als auch auf Basis der PITT-Population dargestellt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden post hoc zusätzlich das RR, OR und RD mit zugehörigen Konfidenzintervallen berechnet.</p>
<p>CR: Komplettes Ansprechen; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); OR: Odds ratio; PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); PR: Partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RR: Relatives Risiko;</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METEOR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die primäre Analyse des Endpunkts Tumorbewertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Zwar handelt es sich bei der METEOR-Studie um eine offene Studie. Allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorbewertung wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Cabozantinib	Everolimus	Behandlungseffekt	
				OR [95%-KI] RR [95%-KI] RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
METEOR (Interimanalyse 22. Mai 2015)					
PITT-Population ^c	N	187	188		
	Jegliche Reduktion der Tumorgroße ^d , n (%)	150 (80)	98 (52)		
	Bestes Ansprechen, n (%)				
	CR	0	0		
	PR	40 (21)	9 (5)		
	SD	116 (62)	114 (61)		
	PD	26 (14)	50 (27)		
	nicht bewertbar	2 (1)	1 (0,5)		
	fehlend ^e	3 (2)	14 (7)		
	Gesamtansprechen				
n	40	9	5,41 [2,54; 11,52]	<0,001	
% [95%-KI]	21 [16; 28]	5 [2; 9]	4,47 [2,23; 8,95]		
			0,17 [0,10; 0,23]		
ITT-Population ^c	N	330	328		
	Jegliche Reduktion der Tumorgroße ^d , n (%)	249 (75)	158 (48)		
	Bestes Ansprechen, n (%)				
	CR	0	0		
	PR	57 (17)	11 (3)		
	SD	216 (65)	203 (62)		
	PD	41 (12)	88 (27)		
	nicht bewertbar	2 (0,6)	2 (0,6)		
	fehlend ^e	14 (4)	24 (7)		
	Gesamtansprechen				
n	57	11	6,02 [3,09; 11,71]	<0,001	
% [95%-KI]	17 [13; 22]	3 [2; 6]	5,15 [2,75; 9,64]		
			0,14 [0,09; 0,18]		
a: OR, RR und RD sowie zugehörige KI wurden mit der SAS-Funktion Proc Freq geschätzt.					
b: p-Wert aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).					
c: Für die primäre Analyse des Endpunkts Tumoransprechen wurde die Verwendung der ITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert. Die Analysen auf Basis der PITT-Population stellen somit Sensitivitätsanalysen dar.					
d: Reduktion in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zum Baseline-Wert.					
e: Keine geeigneten Post-Baseline-Bewertungen					
CR: Komplettes Ansprechen; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem speziellen Merkmal; OR: Odds Ratio; PITT-Population: Primary endpoint intention-to-treat-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten); PR: Partielles Ansprechen; PD: Progressive disease; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SAS: Statistical analysis system; SD: Stabile Erkrankung;					

Für die primäre Analyse des Tumoransprechens war die ITT-Population als Analysepopulation präspezifiziert. Die vorliegende erste Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015) war als Zeitpunkt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens definiert. Dieser Datenschnitt stellt für den Endpunkt Tumoransprechen die finalen Ergebnisse dar.

Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm mehr als fünfmal so viele Patienten wie im Everolimus-Arm (n=57 (17%) vs. n=11 Patienten (3%)). Somit unterschied sich die Gesamtansprechrare statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI] 5,15 [2,75; 9,64]). Abbildung 4-6 veranschaulicht die beste prozentuale Änderung der Tumorgröße gegenüber dem Ausgangswert für die einzelnen Patienten in beiden Studienarmen anhand eines Waterfall-Plots (negative Balken stellen eine Reduktion der Tumorgröße dar). Eine Reduktion der Tumorgröße gegenüber dem Ausgangswert wiesen insgesamt 249 Patienten (75%) im Cabozantinib-Arm und 158 Patienten (48%) im Everolimus-Arm auf.

Ein Fortschreiten der Erkrankung (Progressive disease) zeigte sich bei 41 Patienten (12%) im Cabozantinib-Arm und bei 88 Patienten (27%) im Everolimus-Arm.

Die Analysen auf Basis der PITT-Population lieferten vergleichbare Ergebnisse; auch hier zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrare im Cabozantinib-Arm als im Everolimus-Arm.

Eine weitere Analyse auf Basis der Prüfarzt-bestätigten Bewertungen des Tumoransprechens (Investigator-Determined, ITT-Population) zeigte ein zu den IRC-Bewertungen vergleichbares Ergebnis des Gesamtansprechens: Cabozantinib n=78 (24%) vs. Everolimus n=14 (4%).

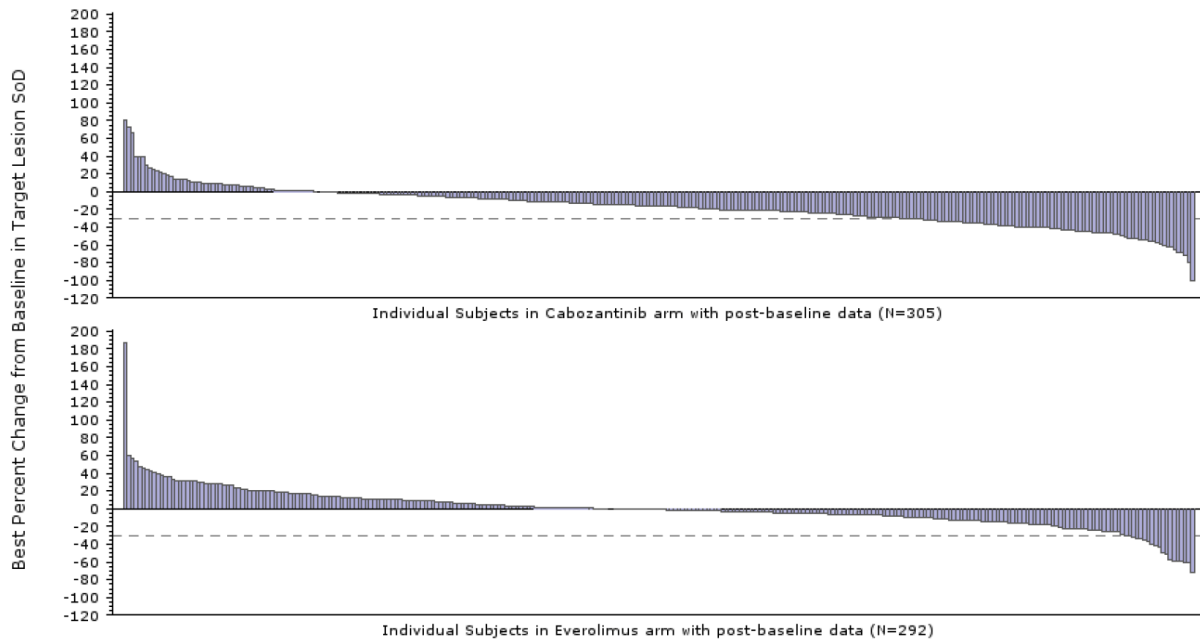


Abbildung 4-6: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zur Baseline in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

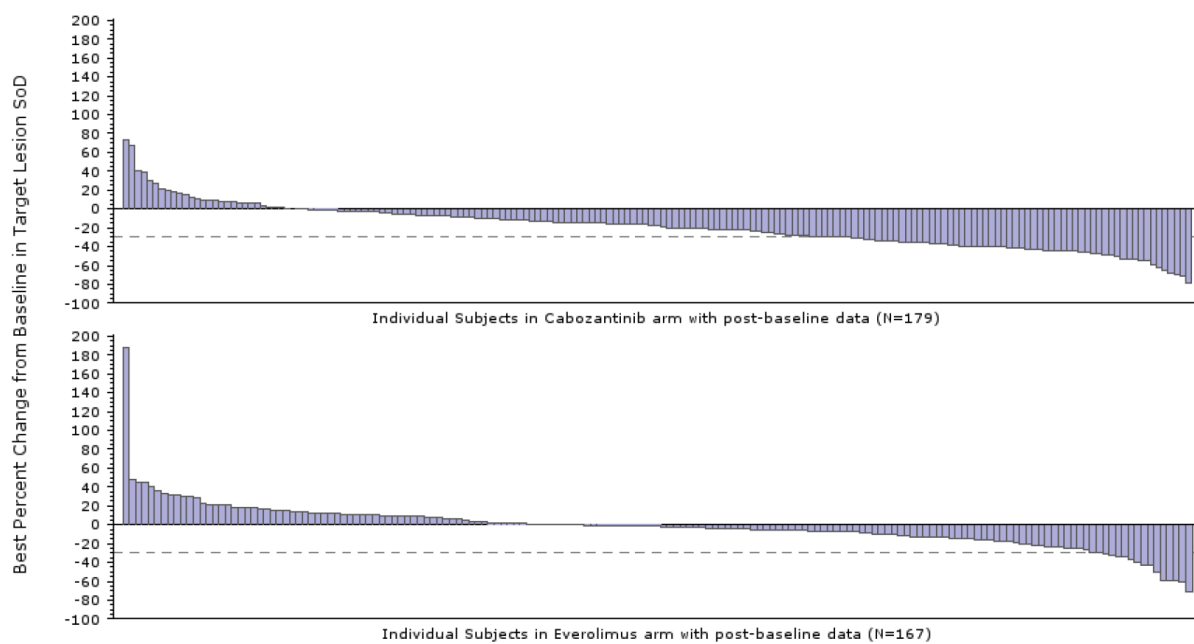


Abbildung 4-7: Waterfall-Plot der prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen bei der besten Tumorbewertung im Vergleich zum Baseline-Wert in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (PITT-Population)

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
METEOR	<p>Erfasst wurden während der Studie neue und sich verschlechternde unerwünschte Ereignisse ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Behandlung in der Studie permanent abubrechen (sowie in Bezug auf schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse darüber hinaus). Informationen zu unerwünschten Ereignissen wurden bei den Studienvisiten gesammelt und konnten auch jederzeit telefonisch oder als spontaner Patientenbericht gemeldet werden. (Bestimmte andauernde unerwünschte Ereignisse, einschließlich aller andauernden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wurden länger als 30 Tage nach der Entscheidung des permanenten Behandlungsabbruchs weiterverfolgt.)</p> <p>Für die Analyse wurden die unerwünschten Ereignisse anhand von MedDRA (Version 17.0 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen wurde durch den Prüfarzt gemäß CTCAE (Version 4) bewertet. Der Prüfarzt beurteilte darüber hinaus jedes unerwünschte Ereignis als behandlungsassoziiert oder nicht.</p> <p>Alle Analysen von unerwünschten Ereignissen wurden basierend auf der Safety-Population durchgeführt. Es wurden nur unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Behandlung auftraten, berücksichtigt. Pro Behandlungsarm wurden die Anzahl und der Anteil von Patienten mit diversen unerwünschten Ereignissen berechnet.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Es werden folgende Auswertungen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 • Zeit von der ersten Behandlung bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses <p>Als Effektmaß wurde jeweils das HR mittels Cox-Regressionsmodell berechnet.</p>
<p>CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; Safety-Population: Bestehend aus allen behandelten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung entsprechend der tatsächlichen Behandlung</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METEOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf Basis der Safety-Population (alle behandelten Patienten). Darin befanden sich 331 Patienten unter Cabozantinib (ein Patient des Everolimus-Arms erhielt Cabozantinib) und 322 Patienten unter Everolimus (fünf Patienten des Everolimus-Arms wurden randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung). Die Safety-Population unterscheidet sich somit nicht in relevantem Maß von der ITT-Population.

Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Studienbehandlung permanent zu beenden, erfasst. Die mediane Dauer der Behandlung betrug im Cabozantinib-Arm 32,1 Wochen und im Everolimus-Arm 18,9 Wochen. Somit unterscheidet sich die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse zwischen den Studienarmen. Aus diesem Grund werden in der Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis) für die verschiedenen unerwünschten Ereignisse herangezogen.

Die wichtigsten Auswertungen basieren auf schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, und sind aufgrund der klar definierten und objektiven Kriterien für solche Ereignisse trotz der mangelnden Verblindung der Patienten und Prüfarzte als unverzerrt zu betrachten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a		HR [95%-KI] p-Wert ^b
METEOR (Interimanalyse 22. Mai 2015)						
Safety-Population	Jegliches unerwünschtes Ereignis	331/331 (100)	nicht berechnet	321/322 (100)	nicht berechnet	nicht berechnet
	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	131/331 (40)	12,9 [9,2; NE]	139/322 (43)	8,2 [6,5; 12,5]	0,74 [0,58; 0,95] 0,01594
	Unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3	248/331 (75)	2,1 [1,6; 2,7]	211/322 (66)	3,6 [2,8; 4,5]	1,24 [1,03; 1,50] 0,01897
	Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	63/331 (19)	NE [NE; NE]	81/322 (25)	NE [NE; NE]	0,60 [0,43; 0,83] 0,00222
a: Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses						
b: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren wurden aus den Quelldaten des EDC System herangezogen.						
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EDC: Electronic Data Capture; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar						

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde die Safety-Population auf Basis der vorliegenden Interimanalyse (22. Mai 2015) verwendet. Insgesamt hatten in beiden Studienarmen 100% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden jeweils Analysen der Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten Ereignis berechnet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 40% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 43% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betrug im Cabozantinib-Arm

12,9 [9,2; NE] Monate und im Everolimus-Arm 8,2 [6,5; 12,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis um 26% (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,95]). Abbildung 4-8 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses dar.

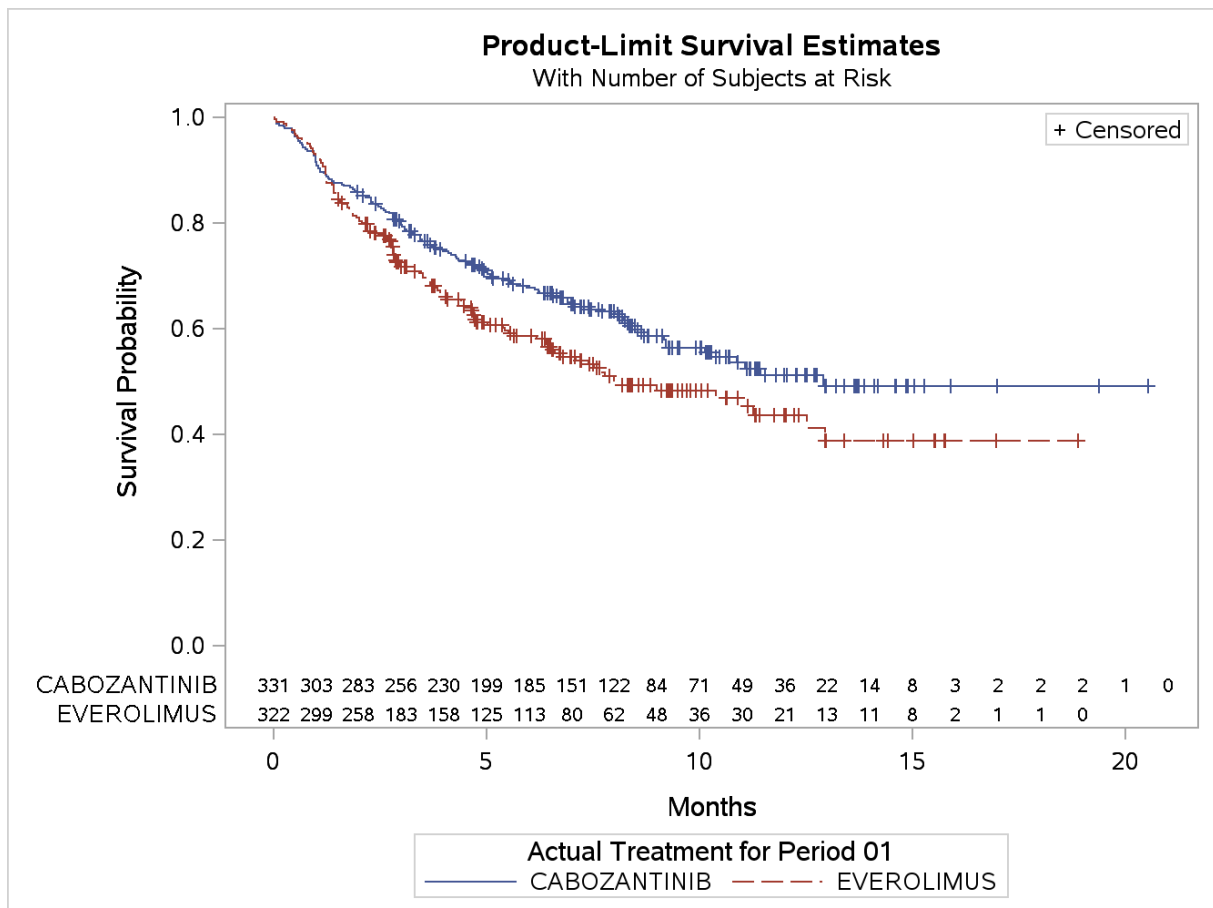


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (Safety-Population)

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3

Bei 75% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 66% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 betrug im Cabozantinib-Arm 2,1 [1,6; 2,7] Monate und im Everolimus-Arm 3,6 [2,8; 4,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 um 24% (HR [95%-KI]: 1,24 [1,03; 1,50]). Abbildung 4-9 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥ 3 dar.

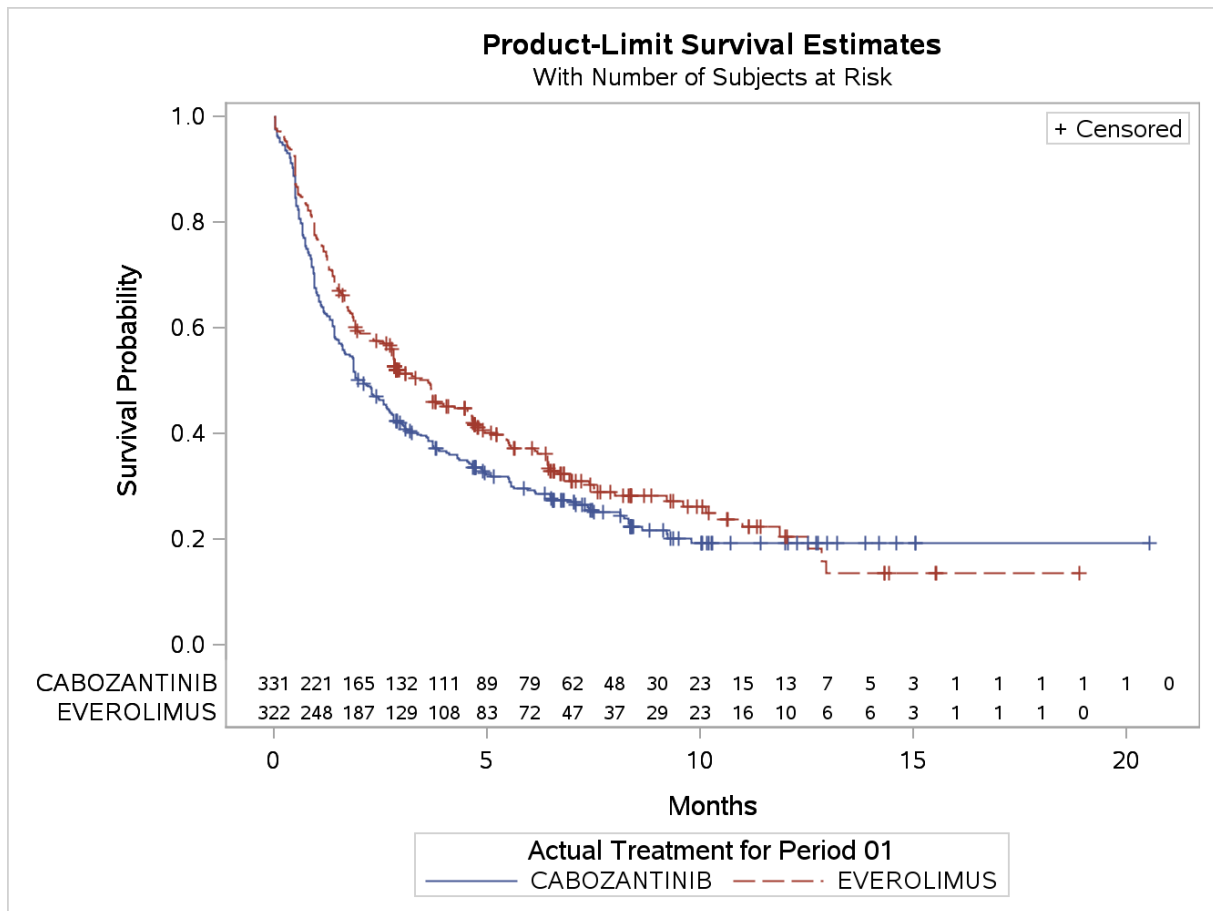


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥ 3 in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (Safety-Population)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es brachen 19% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 25% der Patienten im Everolimus-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (d. h. in keinem der beiden Arme brachen $\geq 50\%$ der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses um 40% (HR [95%-KI]: 0,60 [0,43; 0,83]). Abbildung 4-10 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dar.

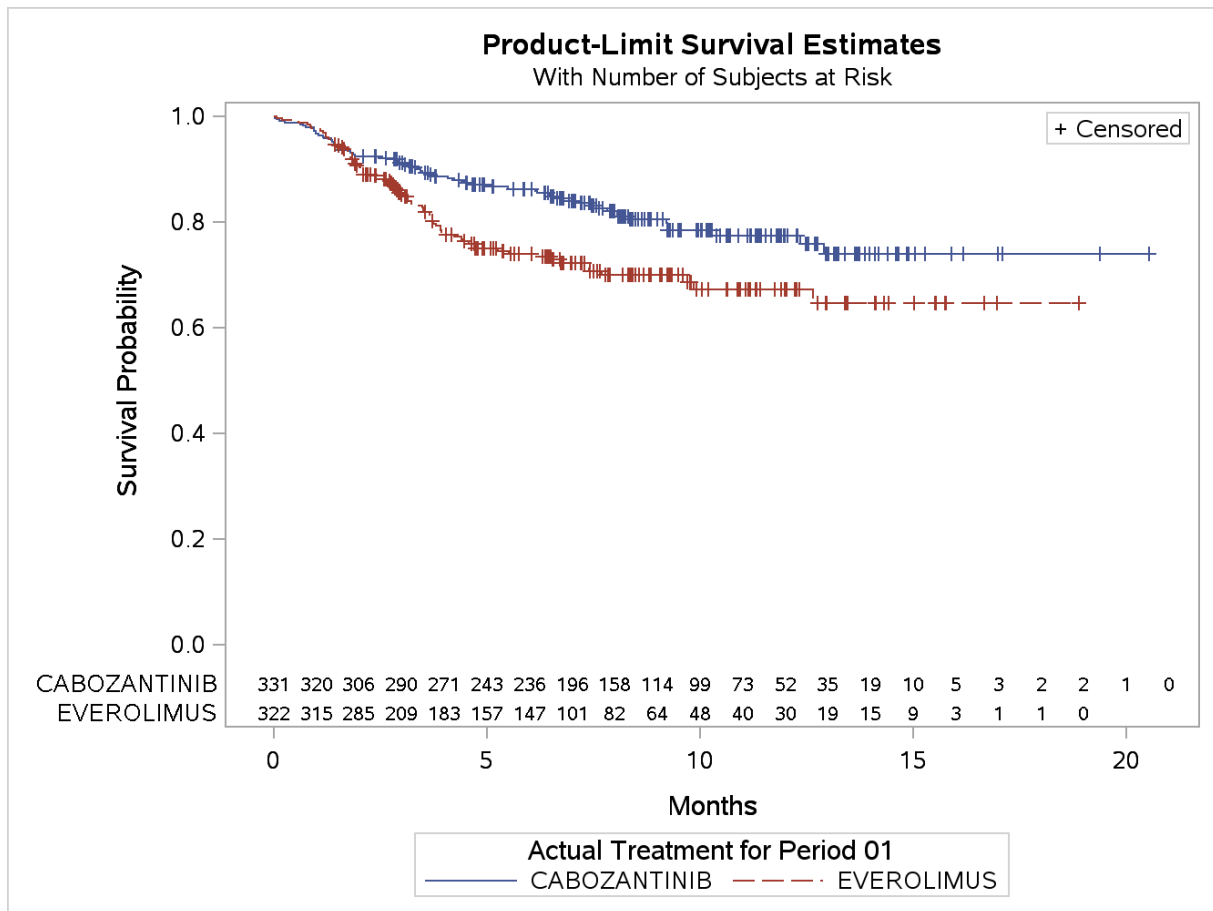


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (Safety-Population)

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
METEOR	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels Selbsteinschätzung der Patienten durch den Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Kidney Symptom Index (FKSI-19)-Fragebogen und durch den EQ-5D-Fragebogen erfasst. Die Fragebögen waren vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen.</p> <p><u>FKSI-19:</u> Jedes Item des Fragebogens wurde auf einer Skala von 1 ("überhaupt nicht") bis 5 ("sehr viel") bewertet. Aus den einzelnen Antworten wurden der Gesamtscore (FKSI-19 Total Score) und vier indikationsbezogene Symptom-Subskalen (disease-related symptoms [DRS] subscales) berechnet: die körperliche Beurteilungsskala (FKSI-DRS-Physical), die emotionale Beurteilungsskala (FKSI-DRS-Emotional), Nebenwirkungen (FKSI-Treatment Side Effects) und Funktion/Wohlbefinden (FKSI-Function/Well-Being). Die Ergebnisse wurden pro Visite anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Darüber hinaus wurde Repeated-measures-mixed-effects-model (MMRM) berechnet, um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu untersuchen. Als abhängige Variable wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert verwendet; als unabhängige Variablen (Fixed Effects) beinhaltete das Modell den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Visite und die Stratifikationsfaktoren der Randomisierung. Für die Analysen wurde die ITT-Population verwendet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Neben den Ergebnissen des MMRM liegt für den FKSI-19 Total Score eine post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Auftreten der Verschlechterung) vor. Als Verschlechterung wurde ein Abfall um ≥ 5 Punkte gewertet.^a</p> <p><u>EQ-5D:</u> Die Antworten der Patienten in den Antwortkategorien der fünf Dimensionen des EQ-5D pro Visite wurden als Prozentangaben zusammengefasst. Für die EQ-VAS und den EQ-Index (nur für Länder, für die ein Umrechnungsfaktor zur Ermittlung des EQ-Index zur Verfügung stand) wurden jeweils pro Visite anhand von deskriptiven Statistiken berechnet.</p> <p>Darüber hinaus wurde für die EQ-VAS und den EQ-Index jeweils ein MMRM berechnet, um Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu untersuchen. Als abhängige Variable wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert verwendet; als unabhängige Variablen (Fixed Effects) beinhaltete das Modell den Baseline-Wert, die Behandlungsgruppe, die Visite und die Stratifikationsfaktoren der Randomisierung. Für die Analysen wurde die ITT-Population verwendet (bzw. für die Analyse des EQ-Index nur die Patienten der ITT-Population aus den Ländern, für die ein Umrechnungsfaktor zur Ermittlung des EQ-Index zur Verfügung stand).</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die EQ-VAS auf Basis des MMRM herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse aus den fünf Dimensionen des EQ-5D und des daraus berechneten EQ-Index wird verzichtet, da der EQ-Index nicht direkt als Lebensqualität sondern als Nutzwert zu interpretieren ist.</p>
	<p>a: Für die FKSI-15 (15-Item-Version) beträgt die validierte MID gemäß der Publikation von Cella 2007 et al. 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Für den FKSI-19 Total Score wurden 5 Punkte als konservative Schätzung des MID gewählt.</p> <p>EQ-5D: Messinstrument der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Bestimmung der Lebensqualität; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FKSI: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index; FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index disease-related symptoms; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); MID: minimal important difference; MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
METEOR	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte für die ITT-Population auf Basis der vorliegenden ersten Interimanalyse (22. Mai 2015). Jedoch sank die Rücklaufquote beider Fragebögen (FKSI-19 und EQ-5D) im Everolimus-Arm bis Woche 20 und im Cabozantinib-Arm bis Woche 32 jeweils auf ca. 50% der ursprünglichen Patientenzahl. Somit war eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollumfänglich möglich. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch die Patienten selbst; diese waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet. Ein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse der Lebensqualität kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

FKSI-19

Die Ergebnisse des MMRM für den FKSI-19 sind in Tabelle 4-25 dargestellt. In Tabelle 4-26 befinden sich die Ergebnisse der post hoc durchgeführten Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) des FKSI-19 Total Score. Abbildung 4-11 stellt die Kaplan-Meier-Kurven des FKSI-19 Total Scores dar.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert anhand des FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert)

Studie		Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt		
		N	LS mean (Stabw)	N	LS mean (Stabw)	MWD (gepoolte Stabw); p-Wert	Effektstärke ^a	Hedges' g [95%-KI] p-Wert ^b
ITT-Population	FKSI-19 Total Score (Gesamtscore)	319	-3,483 (9,798)	303	-2,214 (9,712)	-1,269 (9,768); <0,0001	-0,130	-0,13 [-0,29; 0,03] 0,1057
	DRS-Physical (Körperliche Beurteilungsskala)	319	-1,093 (6,288)	303	-1,386 (6,354)	0,294 (6,323); 0,129	0,046	0,05 [-0,11; 0,20] 0,5639
	Energiemangel	319	-0,244 (1,139)	303	-0,207 (1,121)	-0,037 (1,132); 0,260	-0,033	
	Schmerz	314	0,125 (1,152)	302	0,067 (1,079)	0,058 (1,124); 0,077	0,052	
	Gewichtsverlust	314	-0,533 (1,147)	297	-0,301 (1,054)	-0,232 (1,112); <0,0001	-0,209	
	Erschöpft	317	-0,325 (1,158)	302	-0,305 (1,113)	-0,02 (1,139); 0,560	-0,017	
	Kurzatmig	318	0,029 (0,991)	301	-0,271 (1,011)	0,299 (1,016); <0,0001	0,295	
	Fieber	314	0,056 (0,566)	298	-0,021 (0,66)	0,077 (0,609); <0,0001	0,126	
	Knochenschmerz	317	0,049 (1,073)	301	0,057 (0,958)	-0,008 (1,026); 0,792	-0,008	
	Husten	318	0,237 (0,998)	303	-0,059 (1,11)	0,296 (1,059); <0,0001	0,279	
	Rundum schwach	318	-0,281 (1,079)	302	-0,265 (1,065)	-0,016 (1,073); 0,624	-0,015	
	Blut im Urin	318	0,005 (0,251)	300	-0,001 (0,299)	0,006 (0,272); 0,383	0,023	
	Guter Appetit	318	-0,166 (1,567)	300	0,181 (1,438)	-0,347 (1,521); <0,0001	-0,228	
	Gut schlafen	315	0,018 (1,432)	299	-0,152 (1,428)	0,169 (1,432); <0,0001	0,118	
	DRS-Emotional (Emotionale Beurteilungsskala)	317	0,398 (1,252)	301	0,393 (1,104)	0,005 (1,192); 0,891	0,004	0,00 [-0,15; 0,16] 0,9581
Sorge, dass sich der Zustand verschlechtert	317	0,398 (1,252)	301	0,393 (1,104)	0,005 (1,192); 0,891	0,004		

Studie	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt		
	N	LS mean (Stabw)	N	LS mean (Stabw)	MWD (gepoolte Stabw); p-Wert	Effektstärke ^a	Hedges' g [95%-KI] p-Wert ^b
Treatment Side Effects (Nebenwirkungen)	319	-2,416 (2,749)	302	-0,814 (2,023)	-1,602 (2,577); <0,0001	-0,621	-0,66 [-0,82; -0,50] <0,0001
Übelkeit	318	-0,236 (1,012)	301	0,069 (0,691)	-0,305 (0,899); <0,0001	-0,340	
Diarrhoe	318	-1,28 (1,328)	302	-0,326 (0,838)	-0,954 (1,244); <0,0001	-0,767	
Nebenwirkungen	296	-0,85 (1,397)	278	-0,523 (1,325)	-0,327 (1,372); <0,0001	-0,238	
Function/Well-Being (Funktion/Wohlbefinden)	317	-0,23 (3,232)	303	-0,169 (3,4)	-0,061 (3,304); 0,517	-0,019	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,8191
Arbeitsfähig	314	-0,151 (1,311)	299	-0,101 (1,412)	-0,05 (1,355); 0,199	-0,037	
Das Leben genießen	316	-0,017 (1,211)	302	-0,014 (1,297)	-0,003 (1,249); 0,931	-0,002	
Zufrieden mit der Lebensqualität	315	-0,035 (1,266)	303	-0,017 (1,251)	-0,018 (1,26); 0,620	-0,014	

a: Effektstärke = MWD/gepoolte Standardabweichung
b: Eigene Berechnung
FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19; FKSI-DRS: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index disease-related symptoms; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; LS mean: Least squares Mittelwert; MMRM: Repeated-measures-mixed-effects-model; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Stabw: Standardabweichung

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert anhand des FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereigniszeitanalyse)

Studie	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a	n/N (%)	Median [95%-KI] (Monate) ^a		
METEOR (Interimanalyse 22. Mai 2015)						
ITT-Population	FKSI-19 Total Score (Gesamtscore)	104/330 (31,5)	NE [NE; NE]	77/328 (23,5)	NE [NE; NE]	1,15 [0,85; 1,54]; 0,3705
<p>a: Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte. b: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). Angaben zu den Stratifizierungsfaktoren wurden aus den Quelldaten des EDC System herangezogen. EDC: Electronic Data Capture; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19; HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar</p>						

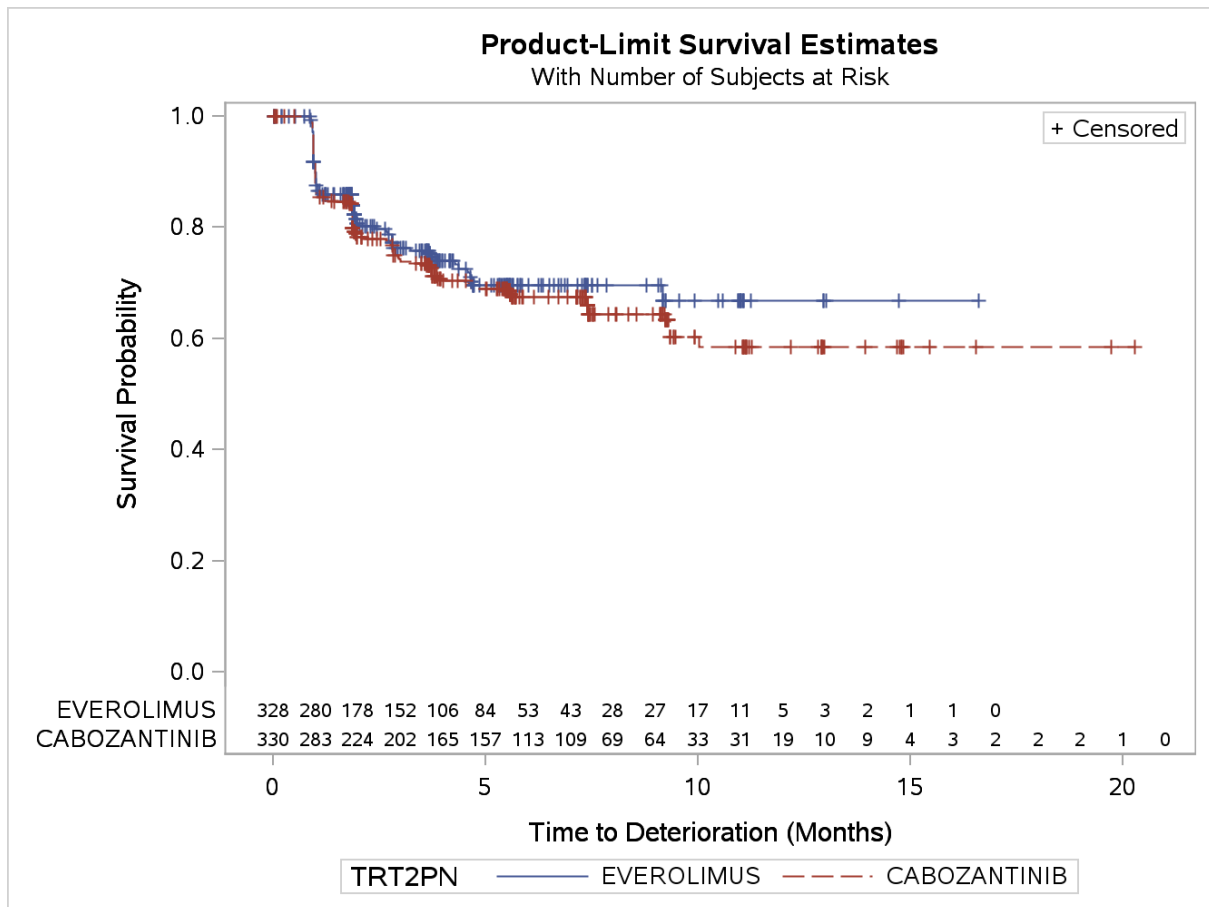


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte im FKSI-19 Total Score in der METEOR-Studie – Interimanalyse vom 22. Mai 2015 (ITT-Population)

Die Auswertungen des FKSI-19 ergaben eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Die Analyse auf Basis des MMRM für den FKSI-19 Total Score zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g [95%-KI]: -0,13 [-0,29; 0,03]; $p=0,1057$). Lediglich in der Subskala Nebenwirkungen (FKSI-Treatment Side Effects) wurde eine signifikant größere Beeinträchtigung unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus festgestellt (Hedges' g [95%-KI]: -0,66 [-0,82; -0,50]; $p<0,0001$). Darüber hinaus kann die Aussage getroffen werden, dass sich der Effekt in der Subskala Nebenwirkungen nicht auf den FKSI-19 Total Score und die anderen drei indikationsbezogenen Symptom-Subskalen auswirkt: es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus hinsichtlich der körperlichen Beurteilungsskala (FKSI-DRS-Physical; Hedges' g [95%-KI]: 0,05 [-0,11; 0,20]; $p=0,5639$), der emotionalen Beurteilungsskala (FKSI-DRS-Emotional Hedges' g [95%-KI]: 0,00 [-0,15; 0,16]; $p=0,9581$) und der Subskala Funktion/Wohlbefinden (FKSI-Function/Well-Being; Hedges' g [95%-KI]: -0,02 [-0,18; 0,14]; $p=0,8191$).

In der post hoc durchgeführten Ereigniszeitanalyse ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus (HR [95%-KI]: 1,15 [0,85; 1,54]; p=0,3705). Bei 31,5% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 23,5% der Patienten im Everolimus-Arm zeigte sich eine Verschlechterung des FKSI-19 Total Scores um ≥ 5 Punkte bei mindestens einer Visite.

EQ-VAS

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisiert anhand der EQ-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM basierend auf der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert)

Studie	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt		
	N	LS mean (Stabw)	N	LS mean (Stabw)	MWD (gepoolte Stabw); p-Wert	Effekt- stärke ^a	Hedges' g [95%-KI]; p-Wert ^b
ITT- Popu- lation	EQ-VAS 317	-1,32 (17,275)	304	-1,27 (16,159)	-0,051 (16,809); 0,921	-0,003	-0,003 [-0,1603; 0,1544]; 0,9704

a: Effektstärke = MWD/gepoolte Standardabweichung
b: Eigene Berechnung
EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; LS mean: Least squares Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; Stabw: Standardabweichung

Die geschätzte Änderung der EQ-VAS gegenüber dem Baseline-Wert war, basierend auf dem MMRM, unter Cabozantinib (LS mean: -1,32; Standardabweichung: 17,275) und unter Everolimus (LS mean: -1,27; Standardabweichung: 16,159) vergleichbar. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95%-KI]: -0,003 [-0,1603; 0,1544]; p=0,9704) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus. Somit ergaben auch die Auswertungen der EQ-VAS eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Bewertung des Zusatznutzens genau eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-28: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (Interimanalyse vom 31. Dezember 2015) - ITT-Population

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Alter										
<65 Jahre	196	86 (44)	21,39 [18,20; NE]	198	107 (54)	17,12 [14,46; 18,92]	0,72 [0,54; 0,95]	0,021	0,621	
≥65 Jahre	134	54 (40)	21,26 [17,18; NE]	130	73 (56)	16,26 [12,48; 20,04]	0,62 [0,44; 0,88]	0,007		
Geschlecht										
weiblich	77	37 (48)	18,10 [14,16; NE]	86	53 (62)	16,26 [12,78; 18,37]	0,74 [0,48; 1,12]	0,155	0,684	
männlich	253	103 (41)	22,01 [19,94; NE]	241	126 (52)	17,22 [14,06; 19,58]	0,66 [0,51; 0,85]	0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Region										
Pazifik-Asien	39	16 (41)	NE [13,44; NE]	47	32 (68)	12,78 [8,28; 18,00]	0,49 [0,27; 0,90]	0,018	0,596	
Europa	167	71 (43)	22,01 [17,38; NE]	153	88 (58)	16,36 [13,96; 18,66]	0,67 [0,49; 0,91]	0,011		
Südamerika	6	2 (33)	NE [8,54; NE]	6	3 (50)	NE [2,66; NE]	0,49 [0,08; 2,97]	0,43		
Nordamerika	118	51 (43)	21,26 [17,18; NE]	122	57 (47)	19,58 [14,62; NE]	0,79 [0,54; 1,16]	0,231		
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)										
günstig (0)	150	48 (32)	NE [21,26; NE]	150	66 (44)	19,25 [17,48; NE]	0,66 [0,46; 0,96]	0,027	0,970	
intermediär (1)	139	64 (46)	19,94 [15,93; NE]	135	79 (59)	14,85 [11,10; 18,92]	0,67 [0,48; 0,94]	0,018		
schlecht (2-3)	41	28 (68)	10,45 [8,08; 17,12]	43	35 (81)	6,47 [4,17; 12,55]	0,65 [0,39; 1,07]	0,086		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien										
1	235	98 (42)	21,39 [18,43; NE]	229	130 (57)	16,53 [14,03; 18,92]	0,65 [0,50; 0,85]	0,001	0,642	
≥2	95	42 (44)	20,80 [16,07; NE]	99	50 (51)	17,22 [13,77; NE]	0,73 [0,48; 1,10]	0,130		
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status										
0	226	81 (36)	NE [21,39; NE]	216	105 (49)	18,79 [16,46; 21,03]	0,65 [0,49; 0,87]	0,004	0,900	
1	104	59 (57)	14,62 [11,99; 20,11]	112	75 (67)	10,68 [7,26; 15,18]	0,72 [0,51; 1,02]	0,062		
Ethnische Zugehörigkeit										
nicht-weiß	46	22 (48)	20,11 [15,01; NE]	42	25 (60)	15,18 [8,74; 19,25]	0,65 [0,37; 1,15]	0,137	0,942	
weiß	269	110 (41)	NE [18,43; NE]	263	143 (54)	16,36 [14,03; 18,66]	0,65 [0,51; 0,83]	<0,001		
keine Angabe	15	8 (53)		23	12 (52)					
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)										
niedriges Risiko (0)	66	14 (21)	NE [NE; NE]	62	17 (27)	NE [21,29; NE]	0,70 [0,34; 1,41]	0,314	0,850	
intermediäres Risiko (1-2)	210	89 (42)	21,39 [18,07; NE]	214	121 (57)	16,46 [14,06; 18,66]	0,65 [0,49; 0,85]	0,002		
hohes Risiko (3-6)	54	37 (69)	9,94 [8,02; 11,99]	52	42 (81)	8,11 [4,93; 12,55]	0,74 [0,48; 1,15]	0,184		
Vorausgegangene Nephrektomie										
Nein	47	24 (51)	16,30 [9,99; NE]	49	32 (65)	12,45 [9,56; 19,58]	0,75 [0,44; 1,27]	0,277	0,875	
Ja	283	116 (41)	22,01 [19,94; NE]	279	148 (53)	17,22 [15,18; 18,96]	0,66 [0,52; 0,84]	<0,001		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung										
<1 Jahr	59	35 (59)	12,35 [9,10; NE]	76	52 (68)	12,19 [8,74; 17,12]	0,89 [0,58; 1,37]	0,604	0,651	
≥1 Jahr	271	105 (39)	NE [20,80; NE]	251	127 (51)	18,00 [15,90; 20,04]	0,66 [0,51; 0,85]	0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie										
<6 Monate	88	42 (48)	21,26 [12,35; NE]	102	65 (64)	13,77 [10,58; 16,36]	0,69 [0,47; 1,01]	0,056	0,983	
≥6 Monate	242	98 (40)	22,01 [18,73; NE]	224	114 (51)	18,40 [16,07; 20,76]	0,69 [0,52; 0,90]	0,006		
keine Angabe	0	0		2	1 (50)					
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress										
<3 Monate	275	122 (44)	21,26 [18,07; NE]	262	141 (54)	17,12 [14,62; 19,35]	0,74 [0,58; 0,94]	0,013	0,038	
≥3 Monate	52	16 (31)	NE [18,43; NE]	65	38 (58)	16,46 [10,48; 18,79]	0,42 [0,23; 0,76]	0,003		
keine Angabe	3	2 (67)		1	1 (100)					
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2										
Nein	312	133 (43)	21,39 [18,43; NE]	314	171 (54)	16,53 [14,62; 18,92]	0,68 [0,54; 0,85]	<0,001	0,373	
Ja	18	7 (39)	NE [12,35; NE]	14	9 (64)	16,31 [6,41; NE]	0,56 [0,21; 1,52]	0,251		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)										
<Median	165	57 (35)	22,01 [20,80; NE]	163	72 (44)	19,25 [17,31; NE]	0,76 [0,54; 1,08]	0,122	0,104	
≥Median	165	83 (50)	18,07 [15,38; NE]	164	107 (65)	12,22 [9,82; 15,90]	0,60 [0,45; 0,80]	<0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Anzahl der Organe mit Metastasen										
1	59	18 (31)	NE [22,01; NE]	56	24 (43)	20,76 [16,30; NE]	0,72 [0,39; 1,34]	0,301	0,709	
2	101	38 (38)	NE [18,43; NE]	77	37 (48)	19,58 [16,53; 21,36]	0,73 [0,47; 1,16]	0,181		
≥3	168	84 (50)	18,10 [15,54; 21,26]	190	117 (62)	13,01 [11,04; 15,90]	0,65 [0,49; 0,86]	0,003		
keine Angabe	2	0		5	2 (40)					
Lungenmetastasen										
Nein	126	49 (39)	NE [18,73; NE]	116	57 (49)	18,79 [15,18; NE]	0,74 [0,51; 1,08]	0,121	0,458	
Ja	204	91 (45)	20,80 [17,25; NE]	212	123 (58)	16,07 [12,48; 18,37]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001		
Lebermetastasen										
Nein	242	91 (38)	NE [20,11; NE]	225	123 (55)	16,53 [14,62; 19,58]	0,60 [0,46; 0,78]	<0,001	0,284	
Ja	88	49 (56)	16,10 [12,35; 21,26]	103	57 (55)	15,70 [11,99; 18,92]	0,89 [0,61; 1,31]	0,562		
Hirnmetastasen										
Nein	328	139 (42)	21,39 [18,73; NE]	327	179 (55)	16,53 [14,62; 18,79]	0,67 [0,54; 0,84]	<0,001	0,893	
Ja	2	1 (50)	NE [8,67; NE]	1	1 (100)	21,29 [NE; NE]	128.155.643,55 [0,00; NE]	0,48		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)										
Nein	253	105 (42)	NE [18,43; NE]	263	137 (52)	17,48 [15,70; 19,58]	0,71 [0,55; 0,91]	0,008	0,213	
Ja	77	35 (45)	20,11 [14,85; NE]	65	43 (66)	12,09 [9,56; 16,36]	0,54 [0,34; 0,84]	0,006		
Viszeralmetastasen										
Nein	89	32 (36)	NE [19,94; NE]	83	40 (48)	19,35 [15,18; NE]	0,70 [0,44; 1,12]	0,135	0,743	
Ja	241	108 (45)	21,26 [17,25; NE]	245	140 (57)	16,07 [13,01; 18,37]	0,66 [0,52; 0,85]	0,001		
Viszeral- und Knochenmetastasen										
Nein	270	111 (41)	22,01 [18,73; NE]	276	140 (51)	18,37 [16,07; 20,04]	0,73 [0,57; 0,93]	0,011	0,058	
Ja	60	29 (48)	20,11 [12,35; NE]	52	40 (77)	10,68 [7,52; 12,48]	0,45 [0,28; 0,72]	<0,001		
Tumor MET-IHC-Status										
hoch	51	20 (39)	22,01 [15,38; NE]	50	27 (54)	15,18 [8,74; NE]	0,55 [0,31; 0,99]	0,041	0,812	
niedrig	150	63 (42)	20,80 [18,07; NE]	162	87 (54)	18,37 [15,90; 19,58]	0,72 [0,52; 1,00]	0,050		
unbekannt	129	57 (44)	21,26 [16,10; NE]	116	66 (57)	14,98 [12,45; 19,25]	0,67 [0,47; 0,95]	0,026		
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie										
Ja	135	59 (44)	21,39 [16,23; NE]	132	80 (61)	16,46 [13,27; 18,96]	0,66 [0,47; 0,93]	0,015	kein Interaktions-test prädefiniert	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion
Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI]^a	p-Wert^a	p-Wert^b
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie									kein Interaktionstest prädefiniert
Ja	88	34 (39)	22,01 [18,20; NE]	83	42 (51)	17,48 [12,81; NE]	0,66 [0,42; 1,04]	0,069	
<p>a: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung</p> <p>b: p-Wert aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)</p> <p>CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; MRT: Magnetresonanztomografie; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1/L2: Programmed cell death ligand 1/ligand 2; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor</p>									

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben waren über alle Subgruppen hinweg konsistent gleichgerichtet und bestätigen somit den signifikanten Überlebensvorteil unter Cabozantinib im Vergleich zum Everolimus. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Im Folgenden werden für den Endpunkt Gesamtüberleben alle festgestellten Belege ($p < 0,05$) und Hinweise auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) im Einzelnen beschrieben. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ist in Abbildung 4-13 dargestellt.

Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress

In Bezug auf die Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (< 3 Monate vs. ≥ 3 Monate) zeigte sich ein signifikanter Effektunterschied zwischen den Subgruppen ($p = 0,038$, aus stratifiziertem Cox-Modell).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der (unstratifizierten) Q-Statistik zeigte lediglich einen Hinweis auf Interaktion ($p = 0,0826$), siehe Abbildung 4-12.

In beiden Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Cabozantinib-Arm; der Überlebensvorteil war jedoch in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (HR [95%-KI]: 0,42 [0,23; 0,76]) stärker ausgeprägt als in der komplementären Subgruppe (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,94]). Im Everolimus-Arm war die mediane Überlebensdauer [95%-KI] in der Subgruppe der Patienten mit < 3 Monaten und in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress ähnlich (17,12 [14,62; 19,35] vs. 16,46 [10,48; 18,79] Monate). Im Cabozantinib-Arm dagegen betrug die mediane Überlebensdauer in der Subgruppe der Patienten mit < 3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress 21,26 [18,07; NE] Monate, während sie in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress noch nicht erreicht war (NE [18,43; NE]).

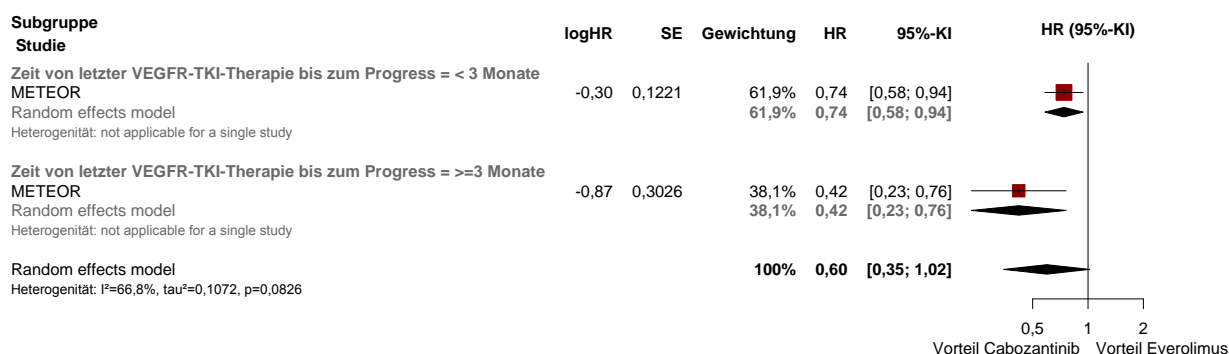


Abbildung 4-12: Forest-Plot für Subgruppenanalyse zum Merkmal „Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress“

Viszeral- und Knochenmetastasen

In Bezug auf Viszeral- und Knochenmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) ergab sich ein Hinweis auf einen Effektunterschied zwischen den Subgruppen ($p=0,058$). In beiden Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Cabozantinib-Arm; der Überlebensvorteil war jedoch in der Subgruppe der Patienten mit Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,45 [0,28; 0,72]) stärker ausgeprägt als in der Subgruppe der Patienten ohne Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,93]). Im Cabozantinib-Arm war die mediane Überlebensdauer [95%-KI] in der Subgruppe der Patienten mit und in der Subgruppe der Patienten ohne Viszeral- und Knochenmetastasen ähnlich lang (20,11 [12,35; NE] vs. 22,01 [18,73; NE] Monate). Im Everolimus-Arm dagegen war die mediane Überlebensdauer in der Subgruppe der Patienten mit Viszeral- und Knochenmetastasen (10,68 [7,52; 12,48] Monate) sichtlich kürzer als in der Subgruppe der Patienten ohne Viszeral- und Knochenmetastasen (18,37 [16,07; 20,04] Monate).

Summe der Durchmesser der Zielläsionen

In Bezug auf die Summe der Durchmesser der Zielläsionen ($<$ Median vs. \geq Median) ergab sich ein Hinweis auf einen Effektunterschied zwischen den Subgruppen ($p=0,104$). In der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ergab sich nur ein tendenzieller Überlebensvorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI] 0,76 [0,54; 1,08]). In der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen war der Überlebensvorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus dagegen signifikant (HR [95%-KI]: 0,60 [0,45; 0,80]). Im Cabozantinib-Arm war die mediane Überlebensdauer in der Subgruppe der Patienten mit dem niedrigeren Gesamtdurchmesser und in der Subgruppe der Patienten mit dem höheren Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ähnlich lang (22,01 [20,80; NE] vs. 18,07 [15,38; NE] Monate). Im Everolimus-Arm dagegen war die mediane Überlebensdauer in der Subgruppe der Patienten mit höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (12,22 [9,82; 15,90] Monate) sichtlich kürzer als in der Subgruppe der Patienten mit niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (19,25 [17,31; NE] Monate).

Overall Survival in Subgroups

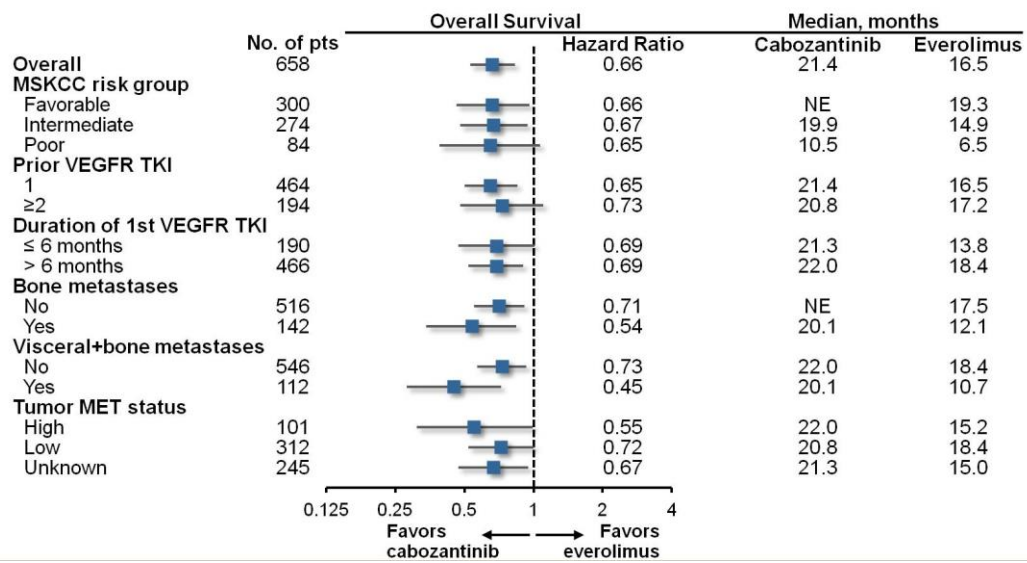


Abbildung 4-13: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-29: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - PITT-Population

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a		p-Wert ^a
Alter										
<65 Jahre	118	75 (64)	7,33 [5,55; 8,54]	116	82 (71)	3,75 [3,29; 5,39]	0,55 [0,40; 0,75]	<0,001	0,353	
≥65 Jahre	69	46 (67)	7,39 [5,42; 9,43]	72	44 (61)	4,70 [3,71; 7,29]	0,64 [0,42; 0,98]	0,040		
Geschlecht										
Weiblich	45	35 (78)	5,59 [3,94; 7,16]	57	37 (65)	5,55 [3,81; 6,70]	1,03 [0,65; 1,63]	0,911	0,010	
Männlich	142	86 (61)	7,89 [5,72; 10,35]	130	88 (68)	3,71 [2,92; 4,21]	0,48 [0,36; 0,65]	<0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Region										
Pazifik-Asien	25	19 (76)	7,43 [5,52; 11,17]	36	25 (69)	3,61 [2,43; 7,26]	0,60 [0,33; 1,10]	0,091	0,759	
Europa	83	51 (61)	7,33 [5,55; 9,23]	84	62 (74)	3,84 [3,61; 5,59]	0,54 [0,37; 0,79]	0,001		
Südamerika	3	3 (100)	11,04 [4,86; 11,04]	4	2 (50)	NE [1,84; NE]	1,29 [0,21; 7,92]	0,888		
Nordamerika	76	48 (63)	7,16 [5,49; 9,17]	64	37 (58)	4,17 [3,68; 5,59]	0,60 [0,39; 0,93]	0,022		
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)										
günstig (0)	80	51 (64)	7,39 [5,75; 11,04]	83	56 (67)	4,67 [3,68; 5,55]	0,54 [0,37; 0,79]	0,001	0,434	
intermediär (1)	80	49 (61)	7,39 [5,49; 9,23]	75	47 (63)	3,71 [3,29; 5,62]	0,56 [0,37; 0,84]	0,004		
schlecht (2-3)	27	21 (78)	4,14 [2,40; 6,28]	30	23 (77)	2,30 [1,87; 5,59]	0,84 [0,46; 1,53]	0,578		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien										
1	137	87 (64)	7,36 [5,59; 9,23]	136	95 (70)	3,75 [3,48; 5,39]	0,56 [0,42; 0,75]	<0,001	0,559	
≥2	50	34 (68)	6,05 [5,39; 9,20]	52	31 (60)	5,55 [3,68; 6,34]	0,67 [0,41; 1,10]	0,113		
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status										
0	129	79 (61)	7,39 [6,41; 10,87]	116	76 (66)	4,37 [3,75; 5,55]	0,54 [0,39; 0,74]	<0,001	0,335	
1	58	42 (72)	5,52 [3,65; 7,43]	72	50 (69)	3,65 [2,30; 4,70]	0,71 [0,47; 1,08]	0,106		
Ethnische Zugehörigkeit										
nicht-weiß	26	18 (69)	6,57 [5,45; 9,43]	28	20 (71)	2,83 [1,87; 5,59]	0,49 [0,26; 0,94]	0,029	0,577	
weiß	157	100 (64)	7,36 [5,59; 9,20]	147	96 (65)	4,14 [3,68; 5,55]	0,60 [0,45; 0,79]	<0,001		
keine Angabe	4	3 (75)		13	10 (77)					
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)										
niedriges Risiko (0)	38	22 (58)	11,17 [5,75; 15,44]	33	22 (67)	5,55 [3,61; 9,17]	0,50 [0,27; 0,91]	0,022	0,235	
intermediäres Risiko (1-2)	114	69 (61)	7,89 [5,55; 9,26]	120	77 (64)	3,88 [3,68; 5,55]	0,54 [0,39; 0,75]	<0,001		
hohes Risiko (3-6)	35	30 (86)	5,39 [3,09; 6,28]	35	27 (77)	2,63 [1,91; 5,42]	0,83 [0,49; 1,41]	0,505		
Vorausgegangene Nephrektomie										
Nein	30	18 (60)	6,41 [3,65; NE]	35	22 (63)	5,39 [1,91; 5,59]	0,64 [0,34; 1,21]	0,165	0,978	
Ja	157	103 (66)	7,36 [5,59; 9,13]	153	104 (68)	3,81 [3,68; 5,55]	0,57 [0,43; 0,75]	<0,001		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung										
<1 Jahr	34	22 (65)	5,52 [3,65; 10,35]	44	31 (70)	2,83 [1,97; 5,39]	0,60 [0,35; 1,04]	0,065	0,840	
≥1 Jahr	153	99 (65)	7,39 [5,72; 9,20]	143	94 (66)	4,37 [3,71; 5,55]	0,59 [0,44; 0,78]	<0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Behandlungsdauer der ersten VEGFR-TKI-Therapie										
<6 Monate	54	37 (69)	5,59 [3,81; 7,39]	62	44 (71)	3,65 [2,20; 4,67]	0,56 [0,36; 0,88]	0,010	0,799	
≥6 Monate	133	84 (63)	7,43 [5,72; 9,23]	126	82 (65)	4,37 [3,71; 5,59]	0,59 [0,44; 0,81]	<0,001		
keine Angabe										
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress										
<3 Monate	159	102 (64)	6,57 [5,52; 9,10]	146	97 (66)	3,81 [3,65; 5,52]	0,61 [0,46; 0,81]	<0,001	0,726	
≥3 Monate	27	18 (67)	7,43 [6,05; 11,04]	42	29 (69)	4,17 [3,48; 5,59]	0,48 [0,27; 0,88]	0,014		
keine Angabe	1	1 (100)		0	0					
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2										
Nein	178	116 (65)	7,33 [5,59; 9,10]	177	118 (67)	3,88 [3,68; 5,42]	0,61 [0,47; 0,78]	<0,001	0,311	
Ja	9	5 (56)	7,36 [2,07; NE]	11	8 (73)	3,91 [1,81; 6,60]	0,36 [0,10; 1,22]	0,088		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)										
<Median	87	56 (64)	6,05 [5,49; 9,26]	79	48 (61)	5,52 [3,68; 7,26]	0,85 [0,58; 1,25]	0,415	0,010	
≥Median	100	65 (65)	7,36 [5,59; 9,13]	108	77 (71)	3,71 [2,92; 4,67]	0,42 [0,30; 0,58]	<0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe										
1	31	19 (61)	7,46 [5,52; 9,26]	31	18 (58)	6,60 [3,65; NE]	0,99 [0,52; 1,90]	0,977	0,020	
2	57	38 (67)	7,36 [5,49; 10,87]	48	33 (69)	5,55 [3,68; 7,33]	0,68 [0,42; 1,09]	0,108		
≥3	98	64 (65)	7,16 [5,52; 9,17]	105	73 (70)	3,48 [2,20; 3,88]	0,40 [0,29; 0,57]	<0,001		
keine Angabe	1	0		4	2 (50)					
Lungenmetastasen										
Nein	72	46 (64)	7,39 [5,59; 9,23]	62	35 (56)	5,39 [3,71; 10,94]	0,86 [0,55; 1,33]	0,492	0,019	
Ja	115	75 (65)	6,57 [5,52; 9,13]	126	91 (72)	3,71 [2,73; 4,70]	0,47 [0,34; 0,64]	<0,001		
Lebermetastasen										
Nein	135	83 (61)	7,39 [5,55; 9,20]	130	84 (65)	5,39 [3,68; 5,62]	0,62 [0,45; 0,83]	0,002	0,528	
Ja	52	38 (73)	7,16 [4,53; 9,23]	58	42 (72)	3,68 [2,20; 4,17]	0,53 [0,34; 0,83]	0,006		
Hirnmetastasen										
Nein	185	120 (65)	7,36 [5,59; 9,13]	187	126 (67)	3,84 [3,68; 5,42]	0,58 [0,45; 0,75]	<0,001	NE	
Ja	2	1 (50)	NE [1,74; NE]	1	0	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)										
Nein	148	95 (64)	7,36 [5,62; 9,20]	156	106 (68)	3,88 [3,68; 5,55]	0,60 [0,45; 0,79]	<0,001	0,448	
Ja	39	26 (67)	5,59 [3,94; 9,43]	32	20 (63)	3,84 [1,87; 5,75]	0,50 [0,27; 0,92]	0,024		
Viszeralmetastasen										
Nein	48	28 (58)	7,46 [5,52; 11,20]	46	24 (52)	5,59 [3,91; 11,07]	0,92 [0,53; 1,59]	0,759	0,044	
Ja	139	93 (67)	7,26 [5,55; 9,13]	142	102 (72)	3,71 [2,92; 4,70]	0,50 [0,38; 0,67]	<0,001		
Viszeral- und Knochenmetastasen										
Nein	153	98 (64)	7,39 [5,72; 9,20]	163	108 (66)	4,17 [3,68; 5,55]	0,62 [0,47; 0,82]	<0,001	0,035	
Ja	34	23 (68)	5,55 [3,81; 9,43]	25	18 (72)	2,92 [1,84; 5,39]	0,33 [0,17; 0,65]	<0,001		
Tumor MET-IHC-Status										
hoch	30	19 (63)	7,36 [5,49; 10,87]	26	18 (69)	3,65 [1,91; 5,75]	0,48 [0,25; 0,92]	0,024	0,415	
niedrig	83	54 (65)	6,41 [5,52; 9,13]	90	59 (66)	4,70 [3,71; 6,01]	0,69 [0,47; 1,00]	0,047		
unbekannt	74	48 (65)	8,97 [5,55; 11,04]	72	49 (68)	3,71 [3,29; 5,39]	0,53 [0,35; 0,79]	0,002		
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie										
Ja	76	45 (59)	9,13 [5,59; 11,24]	77	58 (75)	3,71 [1,94; 4,21]	0,41 [0,28; 0,61]	<0,001	kein Interaktions-test prädefiniert	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie										kein Interaktionstest prädefiniert
Ja	55	38 (69)	6,41 [5,52; 8,54]	49	30 (61)	5,39 [3,35; 7,29]	0,81 [0,50; 1,31]	0,387		
<p>a: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung</p> <p>b: p-Wert aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)</p> <p>CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; MRT: Magnetresonanztomografie; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1/L2: Programmed cell death ligand 1/ligand 2; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor</p>										

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

Tabelle 4-30: Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) – Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Geschlecht										
weiblich	77	48 (62)	5,75 [5,32; 7,43]	86	55 (64)	4,70 [3,68; 6,34]	0,72 [0,49; 1,07]	0,103	0,081	
männlich	253	132 (52)	7,89 [7,26; 9,23]	241	158 (66)	3,81 [3,68; 4,53]	0,46 [0,36; 0,58]	<0,001		
keine Angabe	0	0		1	1 (100)					
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)										
<Median	165	87 (53)	8,08 [5,88; 9,26]	163	98 (60)	5,13 [3,68; 5,85]	0,63 [0,47; 0,84]	0,002	0,070	
≥Median	165	93 (56)	7,39 [5,78; 9,13]	164	115 (70)	3,75 [3,61; 4,37]	0,41 [0,31; 0,54]	<0,001		
kein Angabe	0	0		1	1 (100)					
Anzahl der Organe mit Metastasen										
1	59	33 (55)	7,39 [5,52; 9,26]	56	32 (57)	6,34 [3,75; 7,49]	0,84 [0,52; 1,37]	0,483	0,007	
2	101	52 (51)	7,89 [6,05; 11,20]	77	48 (62)	5,36 [3,75; 6,70]	0,60 [0,40; 0,89]	0,011		
≥3	168	95 (57)	7,33 [5,75; 9,13]	190	132 (69)	3,68 [2,79; 3,81]	0,38 [0,29; 0,50]	<0,001		
keine Angabe	2	0		5	2 (40)					
Lungenmetastasen										
Nein	126	69 (55)	7,46 [6,47; 9,23]	116	67 (58)	4,67 [3,75; 5,59]	0,67 [0,48; 0,94]	0,021	0,023	
Ja	204	111 (54)	7,36 [5,68; 9,17]	212	147 (69)	3,71 [3,52; 4,70]	0,44 [0,34; 0,56]	<0,001		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Viszeralmetastasen										
Nein	89	44 (49)	8,54 [6,05; 9,26]	83	47 (57)	5,36 [3,91; 6,70]	0,64 [0,42; 0,97]	0,033	0,141	
Ja	241	136 (56)	7,36 [5,75; 9,13]	245	167 (68)	3,71 [3,61; 4,17]	0,48 [0,38; 0,60]	<0,001		
Viszeral- und Knochenmetastasen										
Nein	270	145 (54)	7,46 [7,23; 9,20]	276	175 (63)	4,53 [3,81; 5,52]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001	<0,001	
Ja	60	35 (58)	5,59 [4,53; 9,43]	52	39 (75)	1,87 [1,84; 2,92]	0,26 [0,16; 0,43]	<0,001		
a: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung										
b: p-Wert aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)										
HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis										

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Der Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus zeigte sich beim progressionsfreien Überleben über die Subgruppen hinweg weitgehend konsistent. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Im Folgenden werden für den Endpunkt alle festgestellten Belege ($p < 0,05$) und Hinweise auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) im Einzelnen beschrieben. Ein Beleg für eine Effektmodifikation ergab sich bei der Analyse auf Basis der PITT-Population jeweils für die Subgruppenfaktoren Geschlecht ($p = 0,010$), Summe der Durchmesser der Zielläsionen ($p = 0,010$), Lungenmetastasen ($p = 0,019$), Anzahl der Organe mit Metastasen ($p = 0,020$), Viszeral- und Knochenmetastasen ($p = 0,035$) und Viszeralmetastasen ($p = 0,044$). Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf Effektmodifikationen. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben ist in Abbildung 4-14 dargestellt.

Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm nur in der Subgruppe der Männer (HR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,65]). In der Subgruppe der Frauen war das progressionsfreie Überleben dagegen in beiden Studienarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 1,03 [0,65; 1,63]). Im Cabozantinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben der Frauen (5,59 [3,94; 7,16] Monate) etwas kürzer als das der Männer (7,89 [5,72; 10,35] Monate). Im Everolimus-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben der Frauen (5,55 [3,81; 6,70] Monate) dagegen etwas länger als das der Männer (3,71 [2,92; 4,21]).

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Geschlecht auf Basis der ITT-Population ergab keinen Beleg für eine Effektmodifikation; es lag lediglich ein Hinweis ($p = 0,081$) auf eine Effektmodifikation vor. Im Unterschied zur PITT-Population zeigte sich in der ITT-Population auch in der Subgruppe der Frauen ein numerischer Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,72 [0,49; 1,07]). Der Effekt in der Subgruppe der Männer war wie auch in der PITT-Population signifikant mit Vorteil im Cabozantinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58]). Vor dem Hintergrund, dass der Effektschätzer bei dieser Sensitivitätsanalyse in beiden Subgruppen in Richtung eines Vorteils für Cabozantinib zeigte, wird die vorliegende Effektmodifikation nicht als fazitrelevant betrachtet.

Summe der Durchmesser der Zielläsionen

In Bezug auf die Summe der Durchmesser der Zielläsionen ($<$ Median vs. \geq Median) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm nur in der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsion (HR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,58]). In der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen bestand im Cabozantinib-Arm ein tendenzieller Vorteil (HR [95%-KI]: 0,85 [0,85; 1,25]). Im Cabozantinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben in der Subgruppe mit dem niedrigeren Gesamtdurchmesser und in der Subgruppe mit dem höheren Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ähnlich lang (6,05 [5,49; 9,26] vs. 7,36 [5,59; 9,13] Monate). Im Everolimus-

Arm dagegen war das mediane progressionsfreie Überleben in der Subgruppe mit höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (3,71 [2,92; 4,67] Monate) etwas kürzer als in der Subgruppe mit niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (5,52 [3,68; 7,26] Monate).

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Summe der Durchmesser der Zielläsionen auf Basis der ITT-Population ergab keinen Beleg für eine Effektmodifikation; es lag lediglich ein Hinweis ($p=0,070$) auf eine Effektmodifikation vor. Im Unterschied zur PITT-Population zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm sowohl in der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (HR [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,54]) als auch in der Subgruppe mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,84]).

Lungenmetastasen

Es zeigte sich ausschließlich in der Subgruppe der Patienten mit Lungenmetastasen ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,64]). In der Subgruppe der Patienten ohne Lungenmetastasen ergab sich ein tendenzieller Vorteil unter Cabozantinib (HR [95%-KI]: 0,86 [0,55; 1,33]). Im Cabozantinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben in der Subgruppe mit und ohne Lungenmetastasen ähnlich lang (6,57 [5,52; 9,13] vs. 7,39 [5,59; 9,23] Monate). Im Everolimus-Arm dagegen war das mediane progressionsfreie Überleben in der Subgruppe mit Lungenmetastasen (3,71 [2,73; 4,70] Monate) etwas kürzer als in der Subgruppe ohne Lungenmetastasen (5,39 [3,71; 10,94] Monate).

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Lungenmetastasen auf Basis der ITT-Population ergab ebenfalls einen Beleg für eine Effektmodifikation ($p=0,023$). Allerdings zeigte sich in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm sowohl in der Subgruppe mit Lungenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,44 [0,34; 0,56]) als auch in der Subgruppe ohne Lungenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94]).

Anzahl der Organe mit Metastasen

In Bezug auf die Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥ 3) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm nur in der Subgruppe der Patienten mit mindestens drei Organen mit Metastasen (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,57]). In der Subgruppe der Patienten mit zwei Organen mit Metastasen zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 0,68 [0,42; 1,09]). In der Subgruppe der Patienten mit einem Organ mit Metastasen war das progressionsfreie Überleben dagegen in beiden Studienarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 0,99 [0,52; 1,90]). Im Cabozantinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen, mit zwei betroffenen Organen und mit einem betroffenen Organ ähnlich lang (7,16 [5,52; 9,17] vs. 7,36 [5,49; 10,87] vs. 7,46 [5,52; 9,26] Monate). Im Everolimus-Arm dagegen ergab sich

ein kürzeres progressionsfreies Überleben in den Subgruppen mit mehr betroffenen Organen (3,48 [2,20; 3,88] vs. 5,55 [3,68; 7,33] vs. 6,60 [3,65; NE]).

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Anzahl der Organe mit Metastasen auf Basis der ITT-Population ergab ebenfalls einen Beleg für eine Effektmodifikation ($p=0,007$). Allerdings zeigte sich in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm sowohl in der Subgruppe mit mindestens drei Organen mit Metastasen (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,50]) als auch in der mit zwei Organen mit Metastasen (HR [95%-KI]: 0,60 [0,40; 0,89]). In der Subgruppe mit einem Organ mit Metastasen zeigte sich in der ITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 0,84 [0,52; 1,37]).

Viszeral- und Knochenmetastasen

In Bezug auf Viszeral- und Knochenmetastasen ergab sich in beiden Subgruppen ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm. Der Vorteil war in der Subgruppe mit Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,65]) noch stärker ausgeprägt als in der Subgruppe ohne Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,62 [0,47; 0,82]).

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Viszeral- und Knochenmetastasen auf Basis der ITT-Population bestätigte den signifikanten Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm in beiden Subgruppen.

Viszeralmetastasen

Es ergab sich ausschließlich in der Subgruppe mit Viszeralmetastasen ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,50 [0,38; 0,67]). In der Subgruppe ohne Viszeralmetastasen war das progressionsfreie Überleben in beiden Behandlungsrmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,59]). Im Cabozantinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben in der Subgruppe der Patienten mit und in der Subgruppe der Patienten ohne Viszeralmetastasen vergleichbar (7,26 [5,55; 9,13] vs. 7,46 [5,52; 11,20] Monate). Im Everolimus-Arm ergab sich in der Subgruppe mit Viszeralmetastasen ein sichtlich kürzeres progressionsfreies Überleben (3,71 [2,92; 4,70] Monate) als in der Subgruppe ohne Viszeralmetastasen (5,59 [3,91; 11,07] Monate).

Eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Viszeralmetastasen auf Basis der ITT-Population ergab keinen Beleg für eine Effektmodifikation; es lag lediglich ein Hinweis ($p=0,141$) auf eine Effektmodifikation vor. Im Unterschied zur PITT-Population zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm sowohl in der Subgruppe der Patienten mit Viszeralmetastasen (HR [95%-KI]: 0,48 [0,38; 0,60]) als auch in der Subgruppe der Patienten ohne Viszeralmetastasen (HR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]).

Overall Survival and PFS in Subgroups

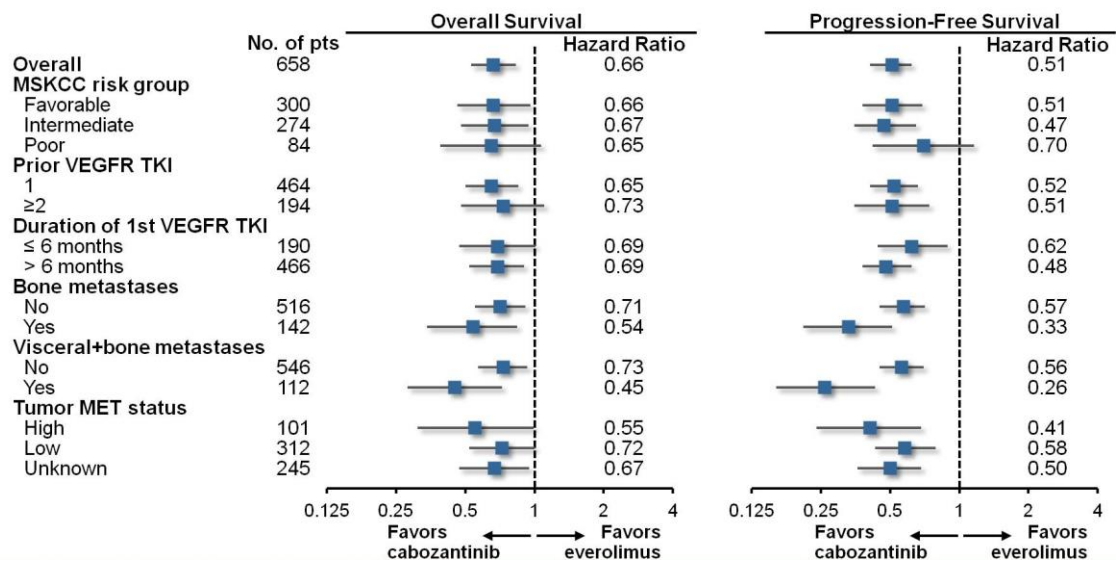


Abbildung 4-14: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben

4.3.1.3.2.3 Tumorbewertung – RCT

Tabelle 4-31: Subgruppenanalysen für Tumorbewertung (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - ITT-Population

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Alter								
<65 Jahre	196	30 (15)	198	9 (4,50)	3,80 [1,75; 8,23] <0,001	3,37 [1,64; 6,91] <0,001	11% [4,9%; 17%] <0,001	0,091
≥65 Jahre	134	27 (20)	130	2 (1,50)	16,15 [3,75; 69,48] <0,001	13,10 [3,18; 53,96] <0,001	19% [11%; 26%] <0,001	
Geschlecht								
Weiblich	77	11 (14)	86	6 (7,00)	2,22 [0,78; 6,33] 0,135	2,05 [0,80; 5,27] 0,126	7,30% [-2,2%; 17%] 0,129	0,109
Männlich	253	46 (18)	241	5 (2,10)	10,49 [4,09; 26,89] <0,001	8,76 [3,54; 21,68] <0,001	16% [11%; 21%] <0,001	
keine Angabe	0	0	1	0				
Region								
Pazifik-Asien	39	11 (28)	47	1 (2,10)	18,07 [2,21; 147,62] 0,007	13,26 [1,79; 98,21] <0,001	26% [11%; 41%] <0,001	0,171
Europa	167	25 (15)	153	6 (3,90)	4,31 [1,72; 10,83] 0,002	3,82 [1,61; 9,05] <0,001	11% [4,8%; 17%] <0,001	
Südamerika	6	2 (33)	6	1 (17)	2,50 [0,16; 38,60] 0,512	2,00 [0,24; 16,61] 0,503	17% [-31,4%; 65%] 0,523	
Nordamerika	118	19 (16)	122	3 (2,50)	7,61 [2,19; 26,48] 0,001	6,55 [1,99; 21,55] <0,001	14% [6,5%; 21%] <0,001	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)								
günstig (0)	150	27 (18)	150	6 (4,00)	5,27 [2,11; 13,18] <0,001	4,50 [1,91; 10,58] <0,001	14% [7,1%; 21%] <0,001	0,520
intermediär (1)	139	25 (18)	135	3 (2,20)	9,65 [2,84; 32,80] <0,001	8,09 [2,50; 26,18] <0,001	16% [8,9%; 23%] <0,001	
schlecht (2-3)	41	5 (12)	43	2 (4,70)	2,85 [0,52; 15,58] 0,228	2,62 [0,54; 12,77] 0,208	7,50% [-4,3%; 19%] 0,214	
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien								
1	235	41 (17)	229	7 (3,10)	6,70 [2,94; 15,28] <0,001	5,71 [2,61; 12,46] <0,001	14% [9,1%; 20%] <0,001	0,748
≥2	95	16 (17)	99	4 (4,00)	4,81 [1,55; 14,97] 0,007	4,17 [1,45; 12,02] 0,003	13% [4,3%; 21%] 0,003	
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status								
0	226	47 (21)	216	9 (4,20)	6,04 [2,88; 12,67] <0,001	4,99 [2,51; 9,93] <0,001	17% [11%; 23%] <0,001	0,042
1	104	10 (9,60)	112	2 (1,80)	5,85 [1,25; 27,37] 0,025	5,38 [1,21; 24,00] 0,011	7,80% [1,7%; 14%] 0,012	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Ethnische Zugehörigkeit								
nicht-weiß	46	8 (17)	42	2 (4,80)	4,21 [0,84; 21,10] 0,08	3,65 [0,82; 16,24] 0,058	13% [-0,1%; 25%] 0,064	0,049
weiß	269	49 (18)	263	7 (2,70)	8,15 [3,62; 18,35] <0,001	6,84 [3,16; 14,83] <0,001	16% [11%; 21%] <0,001	
keine Angabe	15	0	23	2 (8,70)				
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren)								
niedriges Risiko (0)	66	11 (17)	62	2 (3,20)	6,00 [1,27; 28,28] 0,024	5,17 [1,19; 22,39] 0,010	13% [3,4%; 23%] 0,012	0,202
intermediäres Risiko (1-2)	210	40 (19)	214	6 (2,80)	8,16 [3,38; 19,70] <0,001	6,79 [2,94; 15,68] <0,001	16% [10%; 22%] <0,001	
hohes Risiko (3-6)	54	6 (11)	52	3 (5,80)	2,04 [0,48; 8,63] 0,332	1,93 [0,51; 7,30] 0,322	5,30% [-5,2%; 16%] 0,326	
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	47	10 (21)	49	1 (2,00)	12,97 [1,59; 105,93] 0,017	10,43 [1,39; 78,30] 0,002	19% [6,9%; 32%] 0,003	0,328
Ja	283	47 (17)	279	10 (3,60)	5,36 [2,65; 10,84] <0,001	4,63 [2,39; 8,98] <0,001	13% [8,2%; 18%] <0,001	
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
<1 Jahr	59	6 (10)	76	4 (5,30)	2,04 [0,55; 7,58] 0,288	1,93 [0,57; 6,54] 0,28	4,90% [-4,3%; 14%] 0,282	0,049
≥1 Jahr	271	51 (19)	251	7 (2,80)	8,08 [3,59; 18,18] <0,001	6,75 [3,12; 14,59] <0,001	16% [11%; 21%] <0,001	
keine Angabe	0	0	1	0				

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

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie								
<6 Monate	88	12 (14)	102	4 (3,90)	3,87 [1,20; 12,47] 0,024	3,48 [1,16; 10,39] 0,015	9,70% [1,6%; 18%] 0,016	0,237
≥6 Monate	242	45 (19)	224	7 (3,10)	7,08 [3,12; 16,07] <0,001	5,95 [2,74; 12,92] <0,001	15% [10%; 21%] <0,001	
keine Angabe	0	0	2	0				
Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress								
<3 Monate	275	43 (16)	262	8 (3,10)	5,88 [2,71; 12,78] <0,001	5,12 [2,45; 10,68] <0,001	13% [7,8%; 17%] <0,001	0,189
≥3 Monate	52	14 (27)	65	3 (4,60)	7,61 [2,05; 28,24] 0,002	5,83 [1,77; 19,22] <0,001	22% [9,2%; 35%] <0,001	
keine Angabe	3	0	1	0				
Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2								
Nein	312	53 (17)	314	11 (3,50)	5,64 [2,88; 11,02] <0,001	4,85 [2,58; 9,11] <0,001	13% [8,8%; 18%] <0,001	0,389
Ja	18	4 (22)	14	0	NE [NE; NE] 0,951	NE [NE; NE] 0,046	22% [3,0%; 41%] 0,063	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zu Baseline)								
<Median	165	28 (17)	163	11 (6,70)	2,82 [1,35; 5,89] 0,006	2,51 [1,30; 4,88] 0,004	10% [3,3%; 17%] 0,004	0,126
≥Median	165	29 (18)	164	0	NE [NE; NE] 0,938	NE [NE; NE] <0,001	18% [12%; 23%] <0,001	
keine Angabe	0	0	1	0				
Anzahl der Organe mit Metastasen								
1	59	9 (15)	56	4 (7,10)	2,34 [0,68; 8,09] 0,179	2,14 [0,70; 6,54] 0,167	8,10% [-3,3%; 19%] 0,172	0,145
2	101	15 (15)	77	5 (6,50)	2,51 [0,87; 7,25] 0,088	2,29 [0,87; 6,02] 0,077	8,40% [-0,5%; 17%] 0,081	
≥3	168	33 (20)	190	2 (1,10)	22,98 [5,42; 97,40] <0,001	18,66 [4,55; 76,59] <0,001	19% [12%; 25%] <0,001	
keine Angabe	2	0	5	0				
Lungenmetastasen								
Nein	126	18 (14)	116	3 (2,60)	6,28 [1,80; 21,92] 0,004	5,52 [1,67; 18,27] <0,001	12% [4,9%; 18%] 0,001	0,388
Ja	204	39 (19)	212	8 (3,80)	6,03 [2,74; 13,25] <0,001	5,07 [2,43; 10,58] <0,001	15% [9,4%; 21%] <0,001	
Lebermetastasen								
Nein	242	39 (16)	225	9 (4,00)	4,61 [2,18; 9,76] <0,001	4,03 [2,00; 8,13] <0,001	12% [6,8%; 17%] <0,001	0,179
Ja	88	18 (20)	103	2 (1,90)	12,99 [2,92; 57,75] <0,001	10,53 [2,51; 44,15] <0,001	19% [9,7%; 27%] <0,001	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Hirnmetastasen								
Nein	328	56 (17)	327	11 (3,40)	5,91 [3,04; 11,52] <0,001	5,08 [2,71; 9,51] <0,001	14% [9,2%; 18%] <0,001	0,254
Ja	2	1 (50)	1	0	NE [NE; NE] 0,954	NE [NE; NE] 0,327	50% [-19,3%; 100%] 0,48	
Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt)								
Nein	253	44 (17)	263	11 (4,20)	4,82 [2,43; 9,57] <0,001	4,16 [2,20; 7,87] <0,001	13% [7,9%; 18%] <0,001	0,542
Ja	77	13 (17)	65	0	NE [NE; NE] 0,94	NE [NE; NE] <0,001	17% [8,5%; 25%] <0,001	
Viszeralmetastasen								
Nein	89	9 (10)	83	2 (2,40)	4,56 [0,95; 21,75] 0,057	4,20 [0,93; 18,86] 0,037	7,70% [0,6%; 15%] 0,040	0,071
Ja	241	48 (20)	245	9 (3,70)	6,52 [3,12; 13,63] <0,001	5,42 [2,72; 10,80] <0,001	16% [11%; 22%] <0,001	
Viszeral- und Knochenmetastasen								
Nein	270	45 (17)	276	11 (4,00)	4,82 [2,43; 9,54] <0,001	4,18 [2,21; 7,91] <0,001	13% [7,7%; 18%] <0,001	0,234
Ja	60	12 (20)	52	0	NE [NE; NE] 0,942	NE [NE; NE] <0,001	20% [9,9%; 30%] <0,001	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib		Everolimus		Behandlungseffekt			Interaktion
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^b	
Tumor MET-IHC-Status								
Hoch	48	6 (13)	48	1 (2,10)	6,71 [0,78; 58,08] 0,084	6,00 [0,75; 47,97] 0,046	10% [0,2%; 21%] 0,051	0,608
Niedrig	138	25 (18)	151	8 (5,30)	3,95 [1,72; 9,10] 0,001	3,42 [1,60; 7,33] <0,001	13% [5,5%; 20%] <0,001	
Unbekannt	144	26 (18)	129	2 (1,60)	13,99 [3,25; 60,24] <0,001	11,65 [2,82; 48,11] <0,001	17% [9,9%; 23%] <0,001	
Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie								
Ja	135	22 (16)	132	4 (3,00)	6,23 [2,08; 18,62] 0,001	5,38 [1,90; 15,18] <0,001	13% [6,4%; 20%] <0,001	kein Interaktionstest prädefiniert
Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie								
Ja	88	17 (19)	83	3 (3,60)	6,38 [1,80; 22,70] 0,004	5,34 [1,63; 17,57] 0,001	16% [6,5%; 25%] 0,001	kein Interaktionstest prädefiniert
<p>a: OR, RR und RD sowie zugehörige KI wurden mit der SAS-Funktion Proc Freq geschätzt.</p> <p>b: p-Werte aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).</p> <p>c: p-Wert aus stratifiziertem Modell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).</p> <p>CT: Computertomografie; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; MRT: Magnetresonanztomografie; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ansprechen gemäß RECIST 1.1; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds ratio; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1/L2: Programmed cell death ligand 1/ligand 2; RD: Risikodifferenz ; RR: Relatives Risiko; SAS: Statistical analysis system; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor</p>								

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumorbewertung

Die Ergebnisse zur Tumorbewertung waren über alle Subgruppen hinweg konsistent gleichgerichtet und bestätigen somit den signifikanten Überlebensvorteil unter Cabozantinib im Vergleich zum Everolimus. Die vorliegenden Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet.

Im Folgenden werden für den Endpunkt Tumorbewertung alle festgestellten Belege ($p < 0,05$) und Hinweise auf Effektmodifikation ($p < 0,2$) im Einzelnen beschrieben. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich jeweils für die Subgruppenfaktoren ECOG-Performance Status ($p = 0,042$), ethnische Zugehörigkeit ($p = 0,049$) und Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung ($p = 0,049$). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich jeweils für die Subgruppenfaktoren Viszeralmetastasen ($p = 0,071$), Alter ($p = 0,091$), Geschlecht ($p = 0,109$), Summe der Durchmesser aller Zielläsionen ($p = 0,126$), Anzahl der Organe mit Metastasen ($p = 0,145$), Region ($p = 0,171$), Lebermetastasen ($p = 0,179$) und Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress ($p = 0,189$). Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Tumorbewertung ist in Abbildung 4-15 dargestellt.

ECOG-Performance-Status

Sowohl in der Subgruppe mit einem ECOG-Performance-Status von 0 (RR [95%-KI]: 4,99 [2,51; 9,93]) als auch in der Subgruppe mit einem ECOG-Performance-Status von 1 (RR [95%-KI]: 5,38 [1,21; 24,00]) ergab sich unter Cabozantinib eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu zeigen als unter Everolimus.

Ethnische Zugehörigkeit

In Bezug auf die ethnische Zugehörigkeit zeigte in der Subgruppe der weißen Patienten ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (RR [95%-KI]: 6,84 [3,16; 14,83]) und in der Subgruppe der nicht-weißen Patienten ein tendenzieller Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (RR [95%-KI]: 3,65 [0,82; 16,24]).

Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung

In der Subgruppe mit < 1 Jahr von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung ergab sich unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus tendenziell eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen (RR [95%-KI]: 1,93 [0,57; 6,54]); in der Subgruppe mit ≥ 1 Jahr von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung ergab sich unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen (RR [95%-KI]: 6,75 [3,12; 14,59]).

Alter

Sowohl in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre als auch in der Subgruppe < 65 Jahre zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre war der Vorteil allerdings stärker ausgeprägt (RR [95%-KI]:

13,1 [3,18; 53,96]) als in der Subgruppe der Patienten <65 Jahre (RR [95%-KI]: 3,37 [1,64; 6,91]).

Viszeralmetastasen

In der Subgruppe mit Viszeralmetastasen ergab sich ein signifikanter Vorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (RR [95%-KI]: 5,42 [2,72; 10,80]); in der Subgruppe ohne Viszeralmetastasen ergab sich ein tendenzieller Vorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (RR [95%-KI]: 4,2 [0,93; 18,86]).

Geschlecht

In der Subgruppe der Frauen war die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu zeigen unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus tendenziell höher (RR [95%-KI]: 2,05 [0,80; 5,27]); in der Subgruppe der Männer war sie signifikant höher (RR [95%-KI]: 8,76 [3,54; 21,68]).

Summe der Durchmesser aller Zielläsionen

In Bezug auf die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm sowohl in der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (das RR war nicht berechenbar, da es unter Everolimus gar keine Ansprecher gab) als auch in der Subgruppe mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (RR [95%-KI]: 2,51 [1,30; 4,88]).

Anzahl der Organe mit Metastasen

Die Wahrscheinlichkeit unter Cabozantinib ein Ansprechen zu zeigen, war in der Subgruppe mit einem von Metastasen betroffenen Organ (RR [95%-KI]: 2,14 [0,70; 6,54]) und in der Subgruppe mit zwei von Metastasen betroffenen Organen (RR [95%-KI]: 2,29 [0,87; 6,02]) jeweils tendenziell höher als unter Everolimus. In der Subgruppe mit ≥ 3 von Metastasen betroffenen Organen, war die Wahrscheinlichkeit unter Cabozantinib ein Ansprechen zu zeigen signifikant höher als unter Everolimus (RR [95%-KI]: 18,66 [4,55; 76,59]).

Region

In Bezug auf Region ergab sich für Patienten in Südamerika ein tendenzieller Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (RR [95%-KI]: 2,00 [0,24; 16,61]). In den anderen drei Regionen war der Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus signifikant, wobei er in Nordamerika (RR [95%-KI]: 6,55 [1,99; 21,55]) und der Region Asien-Pazifik (RR [95%-KI]: 13,26 [1,79; 98,21]) jeweils noch deutlicher ausgeprägt war als in Europa (RR [95%-KI]: 3,82 [1,61; 9,05]).

Lebermetastasen

In Bezug auf Lebermetastasen ergab sich in beiden Subgruppen eine höhere Wahrscheinlichkeit unter Cabozantinib ein Ansprechen zu zeigen als unter Everolimus, wengleich der Vorteil für Cabozantinib in der Subgruppe mit Lebermetastasen

(RR [95%-KI]: 10,53 [2,51; 44,15]) stärker ausgeprägt war als in der Subgruppe ohne Lebermetastasen (RR [95%-KI]: 4,03 [2,00; 8,13]).

Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress

Sowohl in der Subgruppe mit <3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (RR [95%-KI]: 5,12 [2,45; 10,68]) als auch in der Subgruppe ≥ 3 Monate von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (RR [95%-KI]: 5,83 [1,77; 19,22]) ergab sich im Cabozantinib-Arm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Everolimus-Arm.

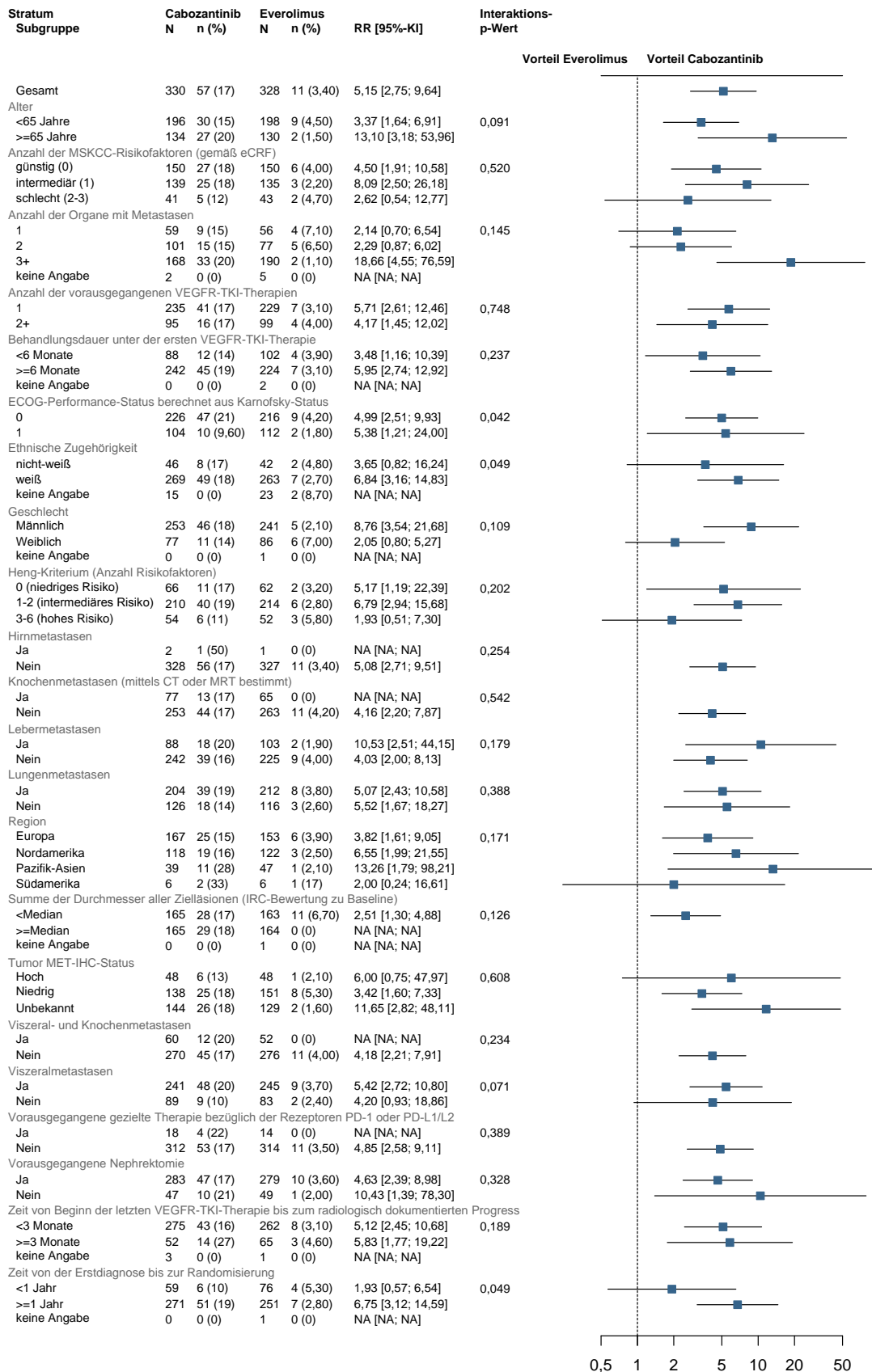


Abbildung 4-15: Forest-Plot für Subgruppenanalysen zum Endpunkt Tumorbewertung (Gesamtansprechrates (ORR))

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-32: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Alter										
<65 Jahre	197	72 (36,5)	NE [9,2; NE]	193	80 (41,5)	9,0 [6,4; NE]	0,71 [0,52; 0,98]	0,0371	0,7628	
≥65 Jahre	134	59 (44,0)	11,4 [7,4; NE]	129	59 (45,7)	7,8 [4,7; 12,9]	0,77 [0,53; 1,11]	0,1612		
Geschlecht										
Weiblich	77	30 (39,0)	11,4 [10,4; NE]	84	41 (48,8)	7,7 [4,7; NE]	0,71 [0,44; 1,14]	0,1551	0,6926	
Männlich	254	101 (39,8)	12,9 [8,7; NE]	237	97 (40,9)	10,4 [6,4; NE]	0,76 [0,57; 1,01]	0,0556		
keine Angabe				1	1 (100,0)					
Region										
Pazifik-Asien	39	17 (43,6)	10,9 [7,0; NE]	47	25 (53,2)	6,5 [3,8; 12,9]	0,60 [0,32; 1,11]	0,1002	0,4491	
Europa	167	75 (44,9)	11,1 [7,4; NE]	151	68 (45,0)	7,7 [5,4; NE]	0,87 [0,63; 1,22]	0,4249		
Südamerika	6	1 (16,7)	NE [4,9; NE]	6	3 (50,0)	3,7 [1,2; NE]	0,19 [0,02; 1,95]	0,1249		
Nordamerika	119	38 (31,9)	NE [10,4; NE]	118	43 (36,4)	11,1 [6,4; NE]	0,68 [0,44; 1,06]	0,0858		
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)										
günstig (0)	150	45 (30,0)	NE [11,1; NE]	148	50 (33,8)	12,5 [7,7; NE]	0,64 [0,42; 0,96]	0,0281	0,6359	
intermediär (1)	140	61 (43,6)	10,1 [6,6; NE]	132	64 (48,5)	6,4 [4,4; 12,9]	0,79 [0,55; 1,12]	0,1811		
schlecht (2-3)	41	25 (61,0)	5,5 [3,0; 11,4]	42	25 (59,5)	5,4 [2,3; 8,2]	0,91 [0,52; 1,59]	0,7482		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien										
1	236	96 (40,7)	11,4 [9,2; NE]	226	101 (44,7)	7,7 [5,5; 12,9]	0,72 [0,54; 0,96]	0,0225	0,6815	
≥2	95	35 (36,8)	NE [8,3; NE]	96	38 (39,6)	11,1 [6,4; NE]	0,79 [0,50; 1,25]	0,3050		
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status										
0	227	77 (33,9)	NE [11,1; NE]	211	79 (37,4)	12,5 [7,5; NE]	0,75 [0,54; 1,02]	0,0670	0,9628	
1	104	54 (51,9)	8,0 [5,5; 11,4]	111	60 (54,1)	5,0 [3,0; 8,2]	0,75 [0,52; 1,08]	0,1253		
a: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung										
b: p-Wert aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)										
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ansprechen gemäß RECIST 1.1; NE: Nicht berechenbar; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor										

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

Tabelle 4-33: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Alter										
<65 Jahre	197	139 (70,6)	2,8 [2,2; 3,9]	193	121 (62,7)	3,7 [2,8; 4,9]	1,16 [0,91; 1,48]	0,2380	0,3224	
≥ 65 Jahre	134	109 (81,3)	1,5 [1,2; 1,9]	129	90 (69,8)	2,8 [1,8; 3,7]	1,35 [1,02; 1,78]	0,0371		
Geschlecht										
Weiblich	77	61 (79,2)	1,1 [0,8; 2,2]	84	63 (75,0)	2,8 [1,7; 4,6]	1,34 [0,94; 1,90]	0,1053	0,5355	
Männlich	254	187 (73,6)	2,4 [1,9; 3,0]	237	147 (62,0)	3,7 [2,8; 4,8]	1,23 [0,99; 1,52]	0,0637		
keine Angabe				1	1 (100,0)					
Region										
Pazifik-Asien	39	26 (66,7)	5,0 [1,9; 7,1]	47	31 (66,0)	4,6 [3,6; 7,5]	0,90 [0,53; 1,52]	0,6957	0,1194	
Europa	167	135 (80,8)	1,7 [1,2; 2,3]	151	96 (63,6)	3,7 [2,8; 5,5]	1,57 [1,21; 2,04]	0,0007		
Südamerika	6	6 (100,0)	3,4 [0,5; 4,9]	6	5 (83,3)	1,8 [0,5; 9,2]	0,95 [0,26; 3,49]	0,9402		
Nordamerika	119	81 (68,1)	2,3 [1,6; 3,7]	118	79 (66,9)	2,3 [1,6; 3,7]	0,98 [0,72; 1,34]	0,9191		
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)										
günstig (0)	150	106 (70,7)	2,8 [1,6; 3,9]	148	77 (52,0)	5,6 [4,5; 9,6]	1,50 [1,12; 2,01]	0,0064	0,1224	
intermediär (1)	140	106 (75,7)	2,2 [1,4; 2,8]	132	99 (75,0)	2,3 [1,7; 3,0]	1,00 [0,76; 1,32]	0,9905		
schlecht (2-3)	41	36 (87,8)	1,1 [0,6; 2,0]	42	35 (83,3)	1,9 [1,3; 3,7]	1,38 [0,86; 2,20]	0,1768		

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien										
1	236	174 (73,7)	1,9 [1,5; 2,8]	226	151 (66,8)	2,8 [1,9; 4,2]	1,15 [0,92; 1,43]	0,2063	0,2931	
≥2	95	74 (77,9)	2,2 [1,5; 2,8]	96	60 (62,5)	4,0 [2,8; 6,1]	1,44 [1,03; 2,03]	0,0335		
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status										
0	227	165 (72,7)	2,2 [1,6; 3,0]	211	132 (62,6)	4,0 [2,8; 5,5]	1,28 [1,01; 1,60]	0,0364	0,7541	
1	104	83 (79,8)	1,9 [1,3; 2,7]	111	79 (71,2)	2,8 [1,4; 3,7]	1,15 [0,84; 1,56]	0,3735		
a: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung										
b: p-Wert aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)										
eCRF: Elektronischer Prüfbogen; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor										

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

Tabelle 4-34: Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion
	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Alter									
<65 Jahre	197	31 (15,7)	NE [NE; NE]	193	43 (22,3)	NE [NE; NE]	0,57 [0,36; 0,90]	0,0157	0,7650
≥65 Jahre	134	32 (23,9)	NE [NE; NE]	129	38 (29,5)	NE [12,6; NE]	0,63 [0,39; 1,01]	0,0523	
Geschlecht									
Weiblich	77	20 (26,0)	NE [10,4; NE]	84	21 (25,0)	NE [NE; NE]	0,94 [0,51; 1,74]	0,8427	0,1511
Männlich	254	43 (16,9)	NE [NE; NE]	237	60 (25,3)	NE [NE; NE]	0,50 [0,34; 0,75]	0,0005	
keine Angabe				1	0				
Region									
Pazifik-Asien	39	3 (7,7)	NE [NE; NE]	47	14 (29,8)	NE [6,5; NE]	0,16 [0,04; 0,55]	0,0009	0,1400
Europa	167	37 (22,2)	NE [NE; NE]	151	35 (23,2)	NE [NE; NE]	0,81 [0,51; 1,29]	0,3808	
Südamerika	6	0	NE [NE; NE]	6	2 (33,3)	NE [2,6; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,1161	
Nordamerika	119	23 (19,3)	NE [NE; NE]	118	30 (25,4)	NE [NE; NE]	0,59 [0,34; 1,02]	0,0540	
Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF)									
günstig (0)	150	15 (10,0)	NE [NE; NE]	148	30 (20,3)	NE [NE; NE]	0,38 [0,20; 0,71]	0,0017	0,1987
intermediär (1)	140	35 (25,0)	NE [NE; NE]	132	39 (29,5)	NE [12,6; NE]	0,67 [0,42; 1,06]	0,0819	
schlecht (2-3)	41	13 (31,7)	NE [7,8; NE]	42	12 (28,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,43; 2,07]	0,8799	

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

Studie: METEOR	Cabozantinib			Everolimus			Behandlungseffekt		Interaktion	
	Subgruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien										
1	236	47 (19,9)	NE [NE, NE]	226	59 (26,1)	NE [NE; NE]	0,60 [0,41; 0,89]	0,0093	0,9271	
≥2	95	16 (16,8)	NE [NE, NE]	96	22 (22,9)	NE [NE; NE]	0,58 [0,30; 1,11]	0,0938		
ECOG-Performance-Status berechnet aus Karnofsky-Status										
0	227	34 (15,0)	NE [NE; NE]	211	49 (23,2)	NE [NE; NE]	0,51 [0,33; 0,79]	0,0022	0,2767	
1	104	29 (27,9)	NE [12,4; NE]	111	32 (28,8)	NE [9,7; NE]	0,77 [0,46; 1,27]	0,3043		
a: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierung										
b: p-Wert aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden)										
eCRF: Elektronischer Prüfbogen; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor										

Beschreibung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine signifikanten Effektunterschiede zwischen den Subgruppen. Bis auf einige wenige Ausnahmen ergaben sich auch keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren über alle untersuchten Subgruppen hinweg konsistent gleichgerichtet und bestätigen somit das signifikant geringere Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Hinweise auf Effektunterschiede zwischen Subgruppen gab es nicht. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen ist in Abbildung 4-16 dargestellt.

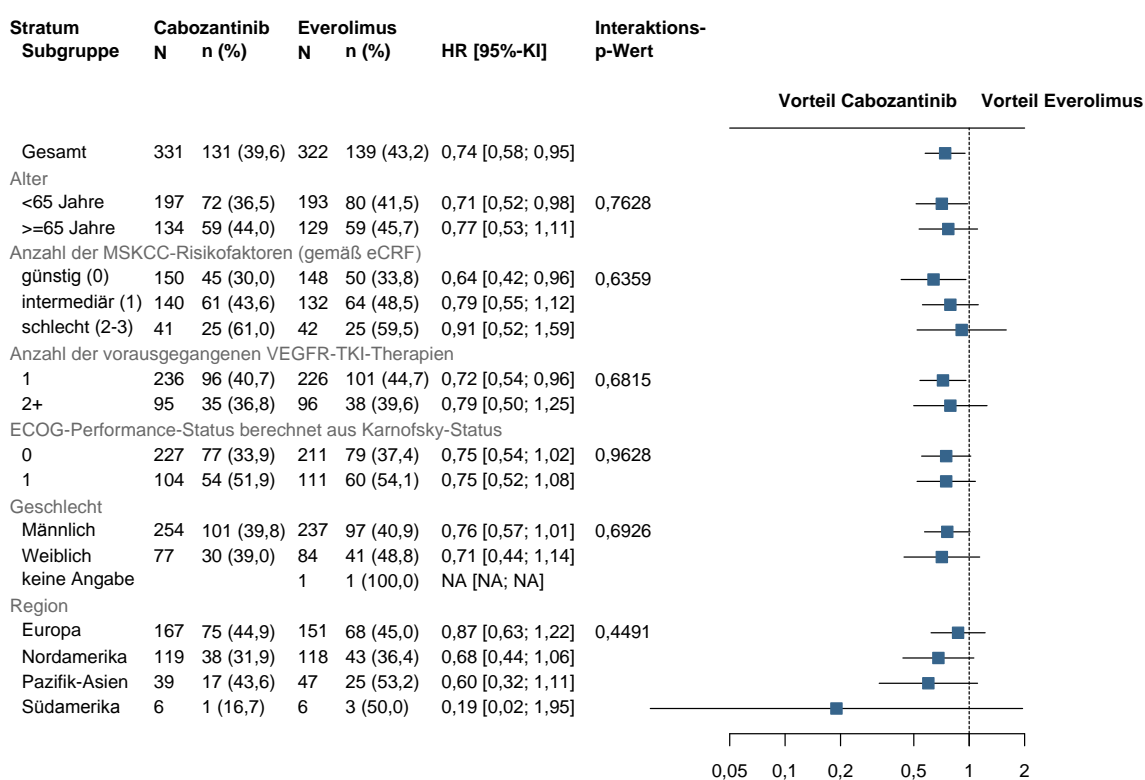


Abbildung 4-16: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3

Das höhere Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus zeigte sich über die untersuchten Subgruppen hinweg weitgehend konsistent. Allerdings ergab sich für die Subgruppenmerkmale Region ($p=0,1194$) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren ($p=0,1224$) jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Die vorliegenden Hinweise auf Subgruppenunterschiede werden nicht als

fazitrelevant betrachtet. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen ist in Abbildung 4-17 dargestellt.

Region

In Bezug auf Region zeigte sich ausschließlich für Patienten in Europa ein signifikant höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 1,57 [1,21; 2,04]). Für Patienten in Pazifik-Asien (HR [95%-KI]: 0,90 [0,53; 1,52]), Südamerika (HR [95%-KI]: 0,95 [0,26; 3,49]) und Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,98 [0,72; 1,34]) war das Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 in beiden Studienarmen ähnlich.

Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren

Es zeigte sich ausschließlich in der Subgruppe mit günstigem MSKCC-Risikoprofil (keine Risikofaktoren) ein signifikant höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 1,50 [1,12; 2,01]). In der Subgruppe mit schlechtem MSKCC-Risikoprofil (2-3 Risikofaktoren) zeigte sich ein tendenziell höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 1,38 [0,86; 2,20]); in der Subgruppe mit intermediärem MSKCC-Risikoprofil (1 Risikofaktor) gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]).

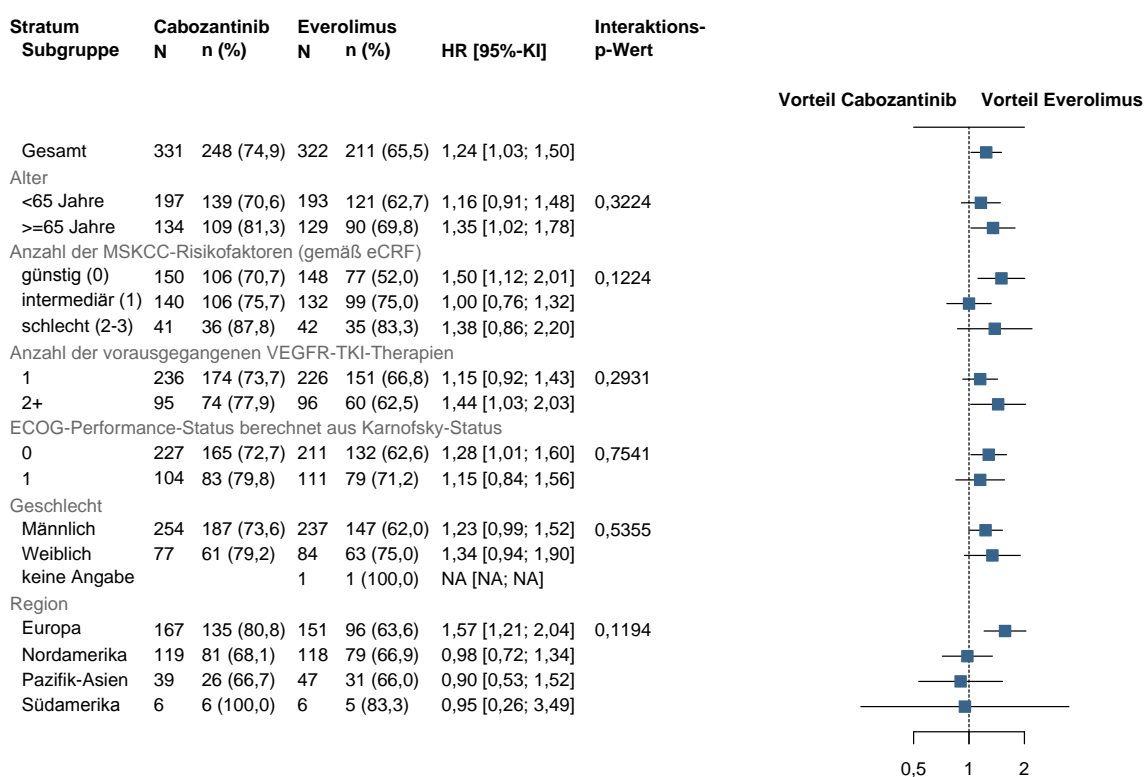


Abbildung 4-17: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten Unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Das geringere Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm zeigte sich über die untersuchten Subgruppen hinweg weitgehend konsistent. Allerdings ergab sich für die Subgruppenmerkmale Region ($p=0,1400$), Geschlecht ($p=0,1511$) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren ($p=0,1987$) jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Die vorliegenden Hinweise auf Subgruppenunterschiede werden nicht als fazitrelevant betrachtet. Ein Forest-Plot für Subgruppenanalysen ist in Abbildung 4-18 dargestellt.

Region

In Bezug auf Region zeigte sich ausschließlich für Patienten in Pazifik-Asien ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,55]). Für Patienten in Europa (HR [95%-KI]: 0,81 [0,51; 1,29]), Südamerika (HR [95%-KI]: 0,00 [0,00; NE]; Effekt nicht statistisch signifikant) und Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,59 [0,34; 1,02]) war das Risiko unter Cabozantinib nur tendenziell geringer als unter Everolimus.

Geschlecht

Es ergab sich ausschließlich bei den Männern ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,50 [0,34; 0,75]). Bei den Frauen war das Risiko in beiden Studienarmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,94 [0,51; 1,74]).

Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren

In Bezug auf die Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren, zeigte sich ausschließlich in der Subgruppe mit günstigem MSKCC-Risikoprofil (keine Risikofaktoren) ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,38 [0,20; 0,71]). In der Subgruppe mit intermediärem MSKCC-Risikoprofil (1 Risikofaktor) war das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus nur tendenziell geringer (HR [95%-KI]: 0,67 [0,42; 1,06]); in der Subgruppe mit schlechtem MSKCC-Risikoprofil (2-3 Risikofaktoren) war das Risiko in beiden Behandlungsarmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,94 [0,43; 2,07]).

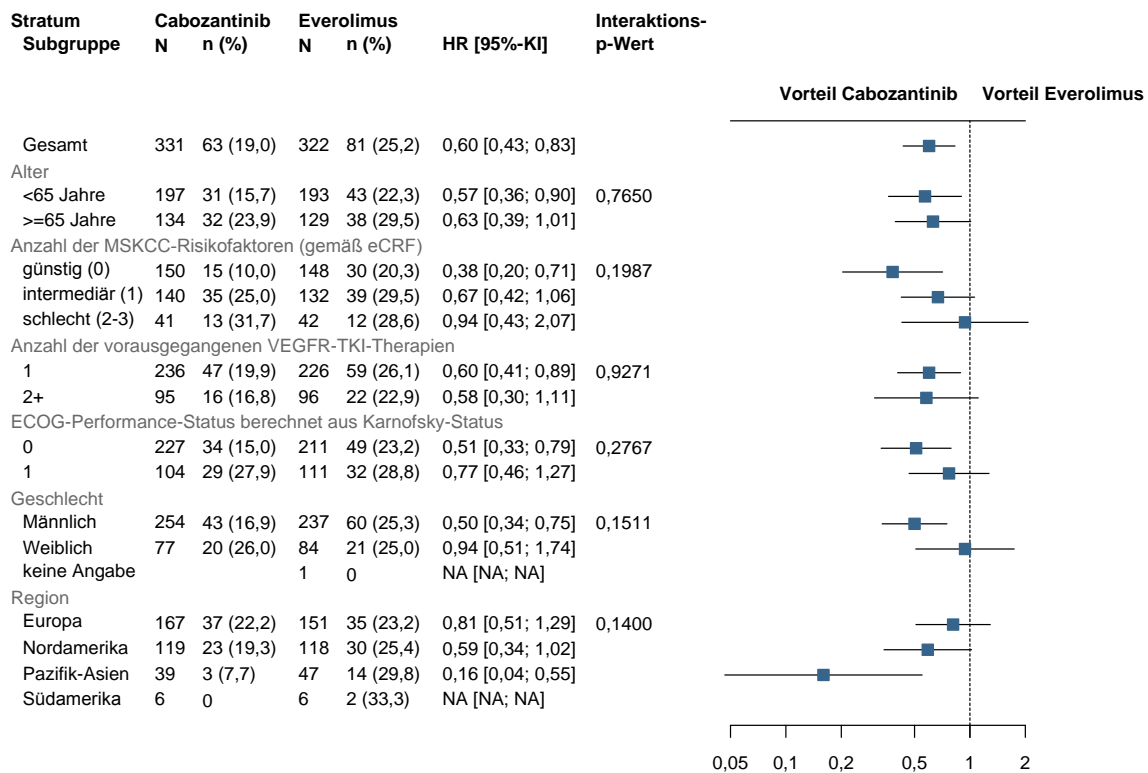


Abbildung 4-18: Forest-Plot für Subgruppenanalysen für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Interimanalyse vom 22. Mai 2015) - Sicherheitspopulation

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien beruhen auf der Studie METEOR.

Die METEOR-Studie ist eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Gruppen, Cabozantinib und Everolimus, in der Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem Nierenzellkarzinom behandelt wurden, die während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression hatten. In der ITT-Population befanden sich 658 Patienten, von denen 330 Patienten in den Cabozantinib-Arm

und 328 Patienten in den Everolimus-Arm randomisiert wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie zusammenfassend dargestellt.

Gesamtüberleben

In die Bewertung des Gesamtüberlebens wurden Ergebnisse aus zwei Datenschnitten (erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015, zweite Interimanalyse vom 31. Dezember 2015) herangezogen. Dabei zeigte die Auswertung zum späteren Zeitpunkt sehr ähnliche Ergebnisse zur ersten Interimanalyse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht. Bei der zweiten Interimanalyse der METEOR-Studie wurden in der ITT-Population im Cabozantinib-Arm 140 Todesfälle (42%) und im Everolimus-Arm 180 Todesfälle (55%) verzeichnet. Für das Gesamtüberleben stellt die zweite Interimanalyse unter Verwendung der ITT-Population die primäre Analyse der Studie dar. Bei dieser Analyse wurde mit einem p-Wert von 0,0003 das im statistischen Analyseplan vorgegebene Signifikanzniveau $p < 0,0163$ für ein vorzeitiges Erreichen des Endpunkts erfüllt.

Gegenüber Everolimus ergab sich unter Cabozantinib eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 33% (HR [95%-KI]: 0,67 [0,53; 0,83]; $p=0,0003$). Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 21,4 [18,7; NE] Monaten und im Everolimus-Arm bei 16,5 [14,7; 18,8] Monaten. Der signifikante Überlebensvorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus wurde auch von einer Sensitivitätsanalyse basierend auf der PITT-Population bestätigt.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Der präspezifizierte Interaktionstest aus dem stratifiziertem Cox-Modell zeigte eine Effektmodifikation durch die Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (<3 Monate vs. ≥ 3 Monate). Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der (unstratifizierten) Q-Statistik zeigte lediglich einen Hinweis auf Interaktion ($p=0,0826$), siehe Abbildung 4-12. Außerdem zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine potentielle Effektmodifikation durch Viszeral- und Knochenmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) sowie durch die Summe der Durchmesser der Zielläsionen zur Baseline ($<$ Median vs. \geq Median). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen deuteten durchwegs in Richtung eines Vorteils für Cabozantinib gegenüber Everolimus, d. h. die Interaktionen bezüglich der Subgruppenfaktoren waren rein quantitativer Natur.

Der Überlebensvorteil unter Cabozantinib war in der Subgruppe mit ≥ 3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress besonders ausgeprägt (HR [95%-KI]: 0,42 [0,23; 0,76]), wenngleich auch in der Subgruppe mit < 3 Monaten ein signifikanter Überlebensvorteil bestand (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,94]). Da das Vorhandensein von Viszeral- und Knochenmetastasen vor allem im Everolimus-Arm mit einer kurzen medianen Überlebensdauer einherging, konnten die Patienten in der Subgruppe mit Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,45 [0,28; 0,72]) besonders deutlich von der Therapie mit Cabozantinib profitieren. Auf der anderen Seite ergab sich auch für Patienten ohne Viszeral- und Knochenmetastasen ein signifikanter Überlebensvorteil unter Cabozantinib (HR [95%-KI]: 0,73 [0,57; 0,93]). In Bezug auf die Summe der Durchmesser

der Zielläsionen zeigte sich in der Subgruppe mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ein tendenzieller Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI] 0,76 [0,54; 1,08]). In der Subgruppe mit höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen, welche eine besonders kurze mediane Überlebensdauer unter Everolimus aufwies, ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Cabozantinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,60 [0,45; 0,80]).

Der Effektschätzer für das Gesamtüberleben in den Subgruppen deutete somit konsistent auf ein geringeres Risiko für Tod im Cabozantinib-Arm hin. Dies bestätigt den signifikanten Überlebensvorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, der sich bei der primären Analyse in der Gesamtpopulation zeigte.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) die finalen Ergebnisse dar. Die erste Interimanalyse war als Zeitpunkt der primären Analyse für diesen Endpunkt präspezifiziert. Als primäre Analysepopulation war die PITT-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten) definiert. Die PITT-Population wurde herangezogen, um mögliche Verzerrungen durch einen zu hohen Einfluss von Patienten mit frühen Progressen zu vermeiden.

Im Cabozantinib-Arm wurde bei 121 Patienten (65%) ein Ereignis (Tod oder Progression) und im Everolimus-Arm bei 126 Patienten (67%) ein Ereignis (Tod oder Progression) verzeichnet. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 7,4 [5,6; 9,1] Monaten und im Everolimus-Arm bei 3,8 [3,7; 5,4] Monaten. Gegenüber Everolimus ergab sich unter Cabozantinib eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]). Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population bestätigte den signifikanten Vorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Es zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht, die Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥Median), Lungenmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden), die Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥3), Viszeral- und Knochenmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden), sowie Viszeralmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen deuteten mit Ausnahme der Subgruppe der Frauen konsistent in Richtung eines Vorteils für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Bei Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population anstelle der PITT-Population zeigten die Effektschätzer in allen Subgruppen, einschließlich der Subgruppe der Frauen, in Richtung eines Vorteils für Cabozantinib, d. h. es ist davon auszugehen, dass die Interaktionen bezüglich der Subgruppenfaktoren rein quantitativer Natur waren.

In der Subgruppe der Männer ergab sich beim progressionsfreien Überleben ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,65]). In der Subgruppe der Frauen war das progressionsfreie Überleben dagegen

in beiden Studienarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 1,03 [0,65; 1,63]). Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population ergab sich bei den Männern wiederum ein signifikanter Vorteil unter Cabozantinib (HR [95%-KI]: 0,46 [0,36; 0,58]) und bei den Frauen zeigte sich ein tendenzieller Vorteil (HR [95%-KI]: 0,72 [0,49; 1,07]). In Bezug auf die Summe der Durchmesser der Zielläsionen zeigte sich in der Subgruppe mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ein tendenzieller Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (HR [95%-KI]: 0,85 [0,85; 1,25]). In der Subgruppe mit vergleichsweise höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ergab sich ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,58]). Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population zeigte sich ein signifikanter Vorteil unter Cabozantinib sowohl in der Subgruppe mit höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (HR [95%-KI]: 0,41 [0,31; 0,54]) als auch in der Subgruppe mit niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,84]). In der Subgruppe mit Lungenmetastasen zeigte sich unter Cabozantinib ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,64]) und in der Subgruppe ohne Lungenmetastasen ein tendenzieller Vorteil (HR [95%-KI]: 0,86 [0,55; 1,33]). Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population war der Vorteil unter Cabozantinib sowohl in der Subgruppe mit Lungenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,44 [0,34; 0,56]) als auch in der Subgruppe ohne Lungenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94]) signifikant. Eine höhere Anzahl an Organen mit Metastasen ging vor allem im Everolimus-Arm mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben einher. Während die Patienten mit nur einem Organ mit Metastasen in beiden Studienarmen vergleichbare Ergebnisse zeigten (HR [95%-KI]: 0,99 [0,52; 1,90]), zeigte sich bei den Patienten mit zwei von Metastasen betroffenen Organen unter Cabozantinib ein tendenzieller Vorteil gegenüber Everolimus (HR [95%-KI]: 0,68 [0,42; 1,09]) und bei den Patienten mit mindestens drei von Metastasen betroffenen Organen ein signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,57]). Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population zeigte sich ein signifikanter Vorteil sowohl in der Subgruppe mit mindestens drei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29; 0,50]) als auch in der Subgruppe mit zwei betroffenen Organen (HR [95%-KI]: 0,60 [0,40; 0,89]), während sich in der Subgruppe mit einem Organ mit Metastasen ein tendenzieller Vorteil unter Cabozantinib ergab (HR [95%-KI]: 0,84 [0,52; 1,37]). In Bezug auf Viszeral- und Knochenmetastasen wurde in beiden Subgruppen ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm festgestellt. Dieser signifikante Vorteil war in der Subgruppe mit Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,65]) noch stärker ausgeprägt als in der Subgruppe ohne Viszeral- und Knochenmetastasen (HR [95%-KI]: 0,62 [0,47; 0,82]). Die Sensitivitätsanalyse bezüglich des Subgruppenfaktors Viszeral- und Knochenmetastasen auf Basis der ITT-Population bestätigte den signifikanten Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm in beiden Subgruppen. In Bezug auf Viszeralmetastasen ergab sich in der Subgruppe mit Viszeralmetastasen ein signifikanter Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,50 [0,38; 0,67]). In der Subgruppe ohne Viszeralmetastasen war das progressionsfreie Überleben in beiden Behandlungsarmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,92 [0,53; 1,59]). Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population zeigte sich ein signifikanter Vorteil sowohl

in der Subgruppe mit Viszeralmetastasen (HR [95%-KI]: 0,48 [0,38; 0,60]) als auch in der Subgruppe ohne Viszeralmetastasen (HR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,97]).

Die Subgruppenergebnisse zeigen eine hohe Konsistenz der Ergebnisse. In den meisten Subgruppen waren signifikante oder tendenzielle Vorteile für den Cabozantinib-Arm zu verzeichnen; Nachteile für den Cabozantinib-Arm gab es in keiner Subgruppe zu verzeichnen. Die Vorteile der Therapie mit Cabozantinib werden insbesondere auch durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population gestützt. Somit bestätigen die Ergebnisse den signifikanten Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, der sich in der primären Analyse in der Gesamtpopulation zeigte.

Tumorbewertung

Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates dar. Die erste Interimanalyse war als Zeitpunkt der primären Analyse dieses Endpunkts präspezifiziert. Als primäre Analysepopulation war die ITT-Population definiert.

Im Cabozantinib-Arm wiesen 249 Patienten (75%) und im Everolimus-Arm 158 Patienten (48%) eine Reduktion der Tumorgöße auf (bestimmt anhand der Summe der Durchmesser der Zielläsionen). Gemäß RECIST Version 1.1 erreichten nach Einstufung durch das IRC im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 11 Patienten (3%) ein Ansprechen. Die Ansprechrates unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen; die Wahrscheinlichkeit im Cabozantinib-Arm ein Ansprechen zu zeigen war mehr als fünfmal höher als im Everolimus-Arm (RR [95%-KI] 5,15 [2,75; 9,64]). In beiden Studienarmen war das Ansprechen maximal partiell.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Es zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. nicht-weiß) und die Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (<1 Jahr, ≥1 Jahr) sowie jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Viszeralmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden), Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht, die Summe der Durchmesser der Zielläsionen (<Median vs. ≥Median), die Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥3), Region (Pazifik-Asien, Europa, Südamerika und Nordamerika), Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) und die Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (<3 Monate vs. ≥3 Monate). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen zeigen konsistent in Richtung eines Vorteils für Cabozantinib gegenüber Everolimus, d. h. es ist davon auszugehen, dass die Interaktionen bezüglich der Subgruppenfaktoren rein quantitativer Natur waren.

Sowohl in der Subgruppe mit einem ECOG-Performance-Status von 0 (RR [95%-KI]: 4,99 [2,51; 9,93]) als auch in der Subgruppe mit einem ECOG-Performance-Status von 1 (RR [95%-KI]: 5,38 [1,21; 24,00]) ergab sich unter Cabozantinib eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu zeigen als unter Everolimus. In Bezug auf die

ethnische Zugehörigkeit zeigte sich in der Subgruppe der weißen Patienten ein signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 6,84 [3,16; 14,83]) und in der Subgruppe der nicht-weißen Patienten ein tendenzieller Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (RR [95%-KI]: 3,65 [0,82; 16,24]). In der Subgruppe mit <1 Jahr von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung ergab sich unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus tendenziell eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen (RR [95%-KI]: 1,93 [0,57; 6,54]) und in der komplementären Subgruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen (RR [95%-KI]: 6,75 [3,12; 14,59]). In der Subgruppe mit Viszeralmetastasen ergab sich ein signifikanter Vorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (RR [95%-KI]: 5,42 [2,72; 10,80]); in der Subgruppe ohne Viszeralmetastasen ergab sich ein tendenzieller Vorteil (RR [95%-KI]: 4,2 [0,93; 18,86]). Sowohl in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre als auch in der Subgruppe <65 Jahre zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre war der Vorteil noch stärker ausgeprägt (RR [95%-KI]: 13,1 [3,18; 53,96]) als in der Subgruppe der Patienten <65 Jahre (RR [95%-KI]: 3,37 [1,64; 6,91]). In der Subgruppe der Frauen war die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu zeigen unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus tendenziell höher (RR [95%-KI]: 2,05 [0,80; 5,27]); in der Subgruppe der Männer war sie signifikant höher (RR [95%-KI]: 8,76 [3,54; 21,68]). In Bezug auf die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen zeigte sich sowohl in der Subgruppe der Patienten mit vergleichsweise höherem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen ein signifikanter Vorteil für den Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm (das RR war nicht berechenbar, da es unter Everolimus gar keine Ansprecher gab) als auch in der Subgruppe mit vergleichsweise niedrigerem Gesamtdurchmesser der Zielläsionen (RR [95%-KI]: 2,51 [1,30; 4,88]). Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu zeigen war in der Subgruppe mit einem von Metastasen betroffenen Organ (RR [95%-KI]: 2,14 [0,70; 6,54]) und in der Subgruppe mit zwei von Metastasen betroffenen Organen (RR [95%-KI]: 2,29 [0,87; 6,02]) unter Cabozantinib jeweils tendenziell höher als unter Everolimus. In der Subgruppe mit ≥ 3 von Metastasen betroffenen Organen war die Wahrscheinlichkeit unter Cabozantinib ein Ansprechen zu zeigen signifikant höher als unter Everolimus (RR [95%-KI]: 18,66 [4,55; 76,59]). In Bezug auf Region ergab sich in Südamerika ein tendenzieller Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (RR [95%-KI]: 2,00 [0,24; 16,61]). In den anderen drei Regionen war der Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus signifikant, wobei er in Nordamerika (RR [95%-KI]: 6,55 [1,99; 21,55]) und der Region Asien-Pazifik (RR [95%-KI]: 13,26 [1,79; 98,21]) jeweils noch deutlicher ausgeprägt war als in Europa (RR [95%-KI]: 3,82 [1,61; 9,05]). In Bezug auf Lebermetastasen ergab sich in beiden Subgruppen eine höhere Wahrscheinlichkeit unter Cabozantinib ein Ansprechen zu zeigen als unter Everolimus, wenngleich der Vorteil für Cabozantinib in der Subgruppe mit Lebermetastasen (RR [95%-KI]: 10,53 [2,51; 44,15]) stärker ausgeprägt war als in der Subgruppe ohne Lebermetastasen (RR [95%-KI]: 4,03 [2,00; 8,13]). Sowohl in der Subgruppe mit <3 Monaten von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (RR [95%-KI]: 5,12 [2,45; 10,68]) als auch in komplementären Subgruppe (RR [95%-KI]: 5,83 [1,77; 19,22]) ergab sich im Cabozantinib-Arm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Everolimus-Arm.

Der Effektschätzer für die Ansprechrate deutet in allen betreffenden Subgruppen konsistent auf einen Vorteil im Cabozantinib-Arm hin. Dies bestätigt die signifikante höhere Ansprechrate unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, die sich bei der primären Analyse in der Gesamtpopulation zeigte.

Unerwünschte Ereignisse

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse beruht auf der Safety-Population (bestehend aus allen Patienten, die im Rahmen der Studie behandelt wurden). Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der ersten Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015). Bei dieser Analyse hatten in beiden Studienarmen 100% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, werden nachfolgend separat berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 40% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 43% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betrug im Cabozantinib-Arm 12,9 [9,2; NE] Monate und im Everolimus-Arm 8,2 [6,5; 12,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis um 26% (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,95]).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen den Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Es wurden keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen festgestellt.

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3

Bei 75% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 66% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 betrug im Cabozantinib-Arm 2,1 [1,6; 2,7] Monate und im Everolimus-Arm 3,6 [2,8; 4,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 um 24% (HR [95%-KI]: 1,24 [1,03; 1,50]).

In den meisten Subgruppen waren in Bezug auf unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 signifikante oder tendenzielle Vorteile für den Everolimus-Arm zu verzeichnen. Es zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Region (Pazifik-Asien, Europa, Südamerika und Nordamerika), und die Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3).

In Bezug auf Region zeigte sich ausschließlich in Europa ein signifikant höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 unter Cabozantinib (HR [95%-KI]: 1,57 [1,21; 2,04]). In den Regionen Pazifik-Asien (HR [95%-KI]:

0,90 [0,53; 1,52]), Südamerika (HR [95%-KI]: 0,95 [0,26; 3,49]) und Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,98 [0,72; 1,34]) war das Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 in beiden Studienarmen ähnlich. In Bezug auf die Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren, zeigte sich ausschließlich in der Subgruppe mit günstigem MSKCC-Risikoprofil (keine Risikofaktoren) ein signifikant höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 unter Cabozantinib (HR [95%-KI]: 1,50 [1,12; 2,01]). In der Subgruppe mit schlechtem MSKCC-Risikoprofil (2-3 Risikofaktoren) zeigte sich ein tendenziell höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 im Cabozantinib-Arm (HR [95%-KI]: 1,38 [0,86; 2,20]); in der Subgruppe mit intermediärem MSKCC-Risikoprofil (1 Risikofaktor) gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,32]).

Insgesamt bestätigen die Subgruppenanalysen weitgehend, dass im Cabozantinib-Arm ein höheres Risiko für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 bestand als im Everolimus-Arm.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es brachen 19% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 25% der Patienten im Everolimus-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (d. h. in keinem der beiden Arme brachen $\geq 50\%$ der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses um 40% (HR [95%-KI]: 0,60 [0,43; 0,83]).

In den meisten Subgruppen waren in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Vorteile für den Cabozantinib-Arm zu verzeichnen. Es zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Region (Pazifik-Asien, Europa, Südamerika und Nordamerika), Geschlecht und die Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3).

In Bezug auf Region zeigte sich ausschließlich in Pazifik-Asien ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,55]). In Europa (HR [95%-KI]: 0,81 [0,51; 1,29]), Südamerika (HR [95%-KI]: 0,00 [0,00; NE]; Effekt nicht statistisch signifikant) und Nordamerika (HR [95%-KI]: 0,59 [0,34; 1,02]) war das Risiko unter Cabozantinib nur tendenziell geringer als unter Everolimus. In Bezug auf Geschlecht ergab sich ausschließlich bei den Männern ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,50 [0,34; 0,75]). Bei den Frauen war das Risiko in beiden Studienarmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,94 [0,51; 1,74]). In Bezug auf die Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren, zeigte sich ausschließlich in der Subgruppe mit günstigem MSKCC-

Risikoprofil (keine Risikofaktoren) ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%-KI]: 0,38 [0,20; 0,71]). In der Subgruppe mit intermediärem MSKCC-Risikoprofil (1 Risikofaktor) war das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus nur tendenziell geringer (HR [95%-KI]: 0,67 [0,42; 1,06]); in der Subgruppe mit schlechtem MSKCC-Risikoprofil (2-3 Risikofaktoren) war das Risiko in beiden Behandlungsarmen ähnlich (HR [95%-KI]: 0,94 [0,43; 2,07]).

Insgesamt bestätigen die Subgruppenanalysen weitgehend, dass im Cabozantinib-Arm ein geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bestand als im Everolimus-Arm.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FKSI-19

Die Auswertungen des FKSI-19 ergaben eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Die Analyse auf Basis des MMRM für den FKSI-19 Total Score zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g [95%-KI]: -0,13 [-0,29; 0,03]; p=0,1057). Lediglich in der Subskala Nebenwirkungen (FKSI-Treatment Side Effects) wurde eine signifikant größere Beeinträchtigung unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus festgestellt (Hedges' g [95%-KI]: -0,66 [-0,82; -0,50]; p<0,0001). Darüber hinaus kann die Aussage getroffen werden, dass sich der Effekt in der Subskala Nebenwirkungen nicht auf den FKSI-19 Total Score und die anderen drei indikationsbezogenen Symptom-Subskalen auswirkt: es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus hinsichtlich der körperlichen Beurteilungsskala (FKSI-DRS-Physical; Hedges' g [95%-KI]: 0,05 [-0,11; 0,20]; p=0,5639), der emotionalen Beurteilungsskala (FKSI-DRS-Emotional Hedges' g [95%-KI]: 0,00 [-0,15; 0,16]; p=0,9581) und der Subskala Funktion/Wohlbefinden (FKSI-Function/Well-Being; Hedges' g [95%-KI]: -0,02 [-0,18; 0,14]; p=0,8191).

In der post hoc durchgeführten Ereigniszeitanalyse ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus (HR [95%-KI]: 1,15 [0,85; 1,54]; p=0,3705). Bei 31,5% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 23,5% der Patienten im Everolimus-Arm zeigte sich eine Verschlechterung des FKSI-19 Total Scores um ≥ 5 Punkte bei mindestens einer Visite.

EQ-VAS

Die geschätzte Änderung der EQ-VAS gegenüber dem Baseline-Wert war, basierend auf dem MMRM, unter Cabozantinib (LS mean: -1,32; Standardabweichung (Stabw): 17,275) und

unter Everolimus (LS mean: -1,27; Stabw: 16,159) vergleichbar. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95%-KI]: -0,003 [-0,1603; 0,1544]; p=0,9704) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus. Somit ergaben auch die Auswertungen der EQ-VAS eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Cabozantinib wurde eine für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Dabei handelt es sich um die Studie METEOR, welche eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib und Everolimus ist, in der Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem Nierenzellkarzinom behandelt wurden, die während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression hatten. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015) handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie Studienpopulation in der METEOR sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-19 und EQ-5D) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Bewertung des Gesamtüberlebens wurden Ergebnisse aus zwei Datenschnitten (erste Interimanalyse vom 22. Mai 2015, zweite Interimanalyse vom 31. Dezember 2015) herangezogen. Dabei zeigte die Auswertung zum späteren Zeitpunkt sehr ähnliche Ergebnisse zur ersten Interimanalyse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht. Für beide Zeitpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde ebenfalls als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe besitzt die METEOR-Studie eine hohe Aussagekraft für die Ableitung von Hinweisen zum Zusatznutzen von Cabozantinib im direkten Vergleich gegenüber Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem Nierenzellkarzinom nach VEGFR-gerichteter Vorbehandlung.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Cabozantinib ist ein MTKI und ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Trotz der Einführung von zielgerichteten Wirkstoffen zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern.

Als Erstlinientherapien werden gegenwärtig Substanzen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen (Bevacizumab, VEGFR-TKI) bzw. bei ungünstigem Risikoprofil der mTOR-Inhibitor Temozolomid empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013; European Society for Medical Oncology (ESMO), 2014; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2015; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016). Die spezifische Hemmung von VEGF bzw. VEGFR ist ein bedeutender zielgerichteter Therapieansatz in der Behandlung des fortgeschrittenen RCC. Allerdings ist eine bekannte Limitation dieser Therapie, die sich im Laufe der Behandlung entwickelnde Resistenz. Eine mögliche Erklärung dafür sind adaptive Mechanismen des Tumors, wie die Hochregulierung von alternativen Signalwegen zur Gefäßbildung bzw. die Herunterregulation angiostatischer Faktoren (Shojaei et al., 2010; Ebos und Kerbel, 2011; Sennino und McDonald, 2012). Bei der erworbenen Resistenz des RCC scheinen die Signalkaskaden, die über eine Bindung an MET bzw. AXL aktiviert werden, eine wichtige Rolle zu spielen (Details siehe Modul 2 Abschnitt 2.1.2). Eine vermehrte Expression von AXL und MET ist zudem mit einer schlechteren Prognose für den Patienten assoziiert (Gustafsson et al., 2009; Gibney et al., 2013; Rankin et al., 2014). Neben der Vermeidung der Resistenzentwicklung besteht der weiterhin hohe therapeutische Bedarf darin, das Gesamtüberleben der Patienten maximal zu verlängern; das ist das primäre Ziel der Therapie des fortgeschrittenen RCC. Die bisher in Deutschland zugelassenen zielgerichteten Therapieformen haben keine kurative Wirkung und verlängern das mittlere Gesamtüberleben kaum; die Mortalität bleibt weiterhin hoch. Erst mit Cabozantinib steht (neben Nivolumab) seit kurzem ein Wirkstoff zur Verfügung, welcher eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachweisen konnte (European Association of Urology (EAU) et al., 2016; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016).

Der MTKI Cabozantinib unterscheidet sich von den bereits zugelassenen Wirkstoffen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen dadurch, dass er (neben anderen Tyrosinkinase) gleichzeitig VEGFR, AXL und MET hemmt. Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression

werden als wichtige Faktoren bei der Tumorresistenzentwicklung und Metastasierung unter der Therapie mit VEGFR-TKI angesehen (Gustafsson et al., 2009; Gibney et al., 2013; Rankin et al., 2014). Im Hinblick auf die evasive Resistenzentwicklung und das Fortschreiten des Tumors weist Cabozantinib somit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Hemmung des VEGF-Signalwegs auf.

Für Patienten, die nach Inhibitoren des VEGF-Signalwegs in ihrer Erkrankung weiter fortschreiten, wird der mTOR-Inhibitor Everolimus von allen Leitlinien empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2013; European Society for Medical Oncology (ESMO), 2014; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2015; European Association of Urology (EAU) et al., 2016; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016). In den kürzlich aktualisierten Leitlinien der NCCN sowie der European Association of Urology wird Cabozantinib (neben Nivolumab) bereits vor der europäischen Marktzulassung als eine gegenüber Everolimus zu bevorzugende Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach vorangegangener antiangiogenetischer bzw. VEGFR-gerichteter Therapie empfohlen (European Association of Urology (EAU) et al., 2016; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016).

Gemäß dem am 30. Juni 2016 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Everolimus als zVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zVT Everolimus kann daher anhand der direkt vergleichenden Studie METEOR abgeleitet werden.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung werden im Folgenden die Ergebnisse der METEOR-Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt. Auf Grundlage der METEOR-Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus für folgende Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätseckpunkt:**
 - Gesamtüberleben
- **Morbiditätseckpunkte:**
 - Progressionsfreies Überleben
 - Tumoransprechen
- **Unerwünschte Ereignisse:**

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ,
- Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**
 - Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von FKSI-19 und EQ-VAS

Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 und Tabelle 4-H.

Tabelle 4-H: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Everolimus auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Everolimus	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mortalität <i>Datenschnitt: 31.Dezember 2015 (zweite Interimanalyse)</i>		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	HR: 0,67 [0,53; 0,83]	<u>Gesamt mortalität</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Morbidität <i>Datenschnitt: 22.Mai 2015 (erste Interimanalyse)</i>		
Progressionsfreies Überleben (PITT-Population)	HR: 0,59 [0,46; 0,76]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesamtansprechrates (ITT-Population)	RR: 5,15 [2,75; 9,64]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: erheblich
Unerwünschte Ereignisse <i>Datenschnitt: 22.Mai 2015 (erste Interimanalyse)</i>		
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Safety-Population)	HR: 0,74 [0,58; 0,95]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Safety-Population)	HR: 1,24 [1,03; 1,50]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib Ausmaß: gering

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Everolimus	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Safety-Population)	HR: 0,60 [0,43; 0,83]	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Datenschnitt: 22. Mai 2015 (erste Interimanalyse)</i>		
FKSI-19 Total Score c) Änderung gegenüber dem Baseline-Wert d) Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte ^a (ITT-Population)	c) Hedges' g: -0,13 [-0,29; 0,03] d) HR: 1,15 [0,85; 1,54]	<u>Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
EQ-VAS Änderung gegenüber dem Baseline-Wert (ITT-Population)	Hedges' g: -0,003 [-0,1603; 0,1544]	<u>Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für die FKSI-15 (15-Item-Version) beträgt die validierte MID gemäß der Publikation von Cella 2007 et al. 3-5 Punkte (Cella et al., 2007). Für den FKSI-19 Total Score wurden 5 Punkte als konservative Schätzung des MID gewählt.</p> <p>CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19; HR: Hazard ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; PITT: Primary endpoint intention-to-treat; RR: Relatives Risiko;</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al., 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur, 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse aus dem Datenschnitt der zweiten Interimanalyse (31. Dezember 2015) herangezogen. Die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben war nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse noch nicht erreicht war. Es zeigte sich unter der Behandlung mit Cabozantinib ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Everolimus (HR [95%-KI]: 0,67 [0,53; 0,83];

p=0,0003; Analyse auf Basis der ITT-Population), d. h. das Risiko für Tod verminderte sich durch Cabozantinib um 33% gegenüber Everolimus. Im Cabozantinib-Arm wurden 140 Todesfälle (42%) und im Everolimus-Arm 180 Todesfälle (55%) verzeichnet. Der Anteil an überlebenden Patienten war unter Cabozantinib im gesamten Studienverlauf höher als unter Everolimus. Die Überlebensraten unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus betrugen 6 Monate nach Randomisierung 91% vs. 81%, 12 Monate danach 73% vs. 63%, 18 Monate danach 58% vs. 47% und 24 Monate nach Randomisierung 48% vs. 31%. Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 21,4 [18,7; NE] Monaten und im Everolimus-Arm bei 16,5 [14,7; 18,8] Monaten. Der signifikante Überlebensvorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus wurde auch durch eine Sensitivitätsanalyse basierend auf der PITT-Population bestätigt. Zudem zeigte sich bereits bei der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) ein nomineller Überlebensvorteil im Cabozantinib-Arm. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Durch die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 1; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt (European Medicines Agency (EMA), 2008; European Medicines Agency (EMA), 2012). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der METEOR-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache (bei Patienten ohne vorherigen Progress) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) die finalen Ergebnisse dar. Diese primär spezifizierte Analyse basierte auf der PITT-Population und zeigte unter Cabozantinib-Behandlung eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]). Im Cabozantinib-Arm wurde bei 121 Patienten (65%) ein Ereignis (Tod oder Progression) und im Everolimus-Arm bei 126 Patienten (67%) ein Ereignis (Tod oder Progression) verzeichnet. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 7,4 [5,6; 9,1] Monaten und im Everolimus-Arm bei 3,8 [3,7; 5,4] Monaten. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population bestätigte den signifikanten Vorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Daraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 2; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Tumoransprechen (Gesamtansprechrage)

Das Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Besonders wenn lebenswichtige Organe, wie beispielsweise die Niere, durch den Tumor betroffen sind, ist eine unmittelbare Kontrolle der Progression wichtig (Zhuang et al., 2009). Der Endpunkt Tumoransprechen wird als Gesamtansprechrage operationalisiert. Die Gesamtansprechrage ist ein Maß für die Remission der Erkrankung.

Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrage dar. Die Gesamtansprechrage unterschied sich basierend auf der ITT-Population statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI] 5,15 [2,75; 9,64]), d. h. die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen war über fünfmal höher als im Everolimus-Arm. Im Cabozantinib-Arm wiesen 249 Patienten (75%) und im Everolimus-Arm 158 Patienten (48%) eine Reduktion der Tumorgröße (bestimmt anhand der Summe der Durchmesser der Zielläsionen) auf. Gemäß RECIST Version 1.1 erreichten nach Einstufung durch das IRC im Cabozantinib-Arm 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 11 Patienten (3%) ein Ansprechen. In beiden Studienarmen war das Ansprechen maximal partiell. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt. Der direkte Zusammenhang des Gesamtansprechens mit dem Gesamtüberleben (Petrelli und Barni, 2013) und der Lebensqualität (Victorson et al., 2006) zeigt die Patientenrelevanz dieses Endpunkts auf. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtansprechrage gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Unerwünschte Ereignisse

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Safety-Population der ersten Interimanalyse (Datenschnitt: 22. Mai 2015). Bei dieser Analyse hatten in beiden Studienarmen 100% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 40% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 43% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis [95%-KI] betrug im Cabozantinib-Arm 12,9 [9,2; NE] Monate und im Everolimus-Arm 8,2 [6,5; 12,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis um 26% (HR [95%-KI]: 0,74 [0,58; 0,95]). Die durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen den Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Es wurden keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen festgestellt. Somit ergibt sich durch die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 4

(Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3

Bei 75% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 66% der Patienten im Everolimus-Arm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 betrug im Cabozantinib-Arm 2,1 [1,6; 2,7] Monate und im Everolimus-Arm 3,6 [2,8; 4,5] Monate. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos für mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 um 24% (HR [95%-KI]: 1,24 [1,03; 1,50]). Somit ergibt sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 6 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Es brachen 19% der Patienten im Cabozantinib-Arm und 25% der Patienten im Everolimus-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (d. h. in keinem der Studienarme brachen $\geq 50\%$ der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab). Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses um 40% (HR [95%-KI]: 0,60 [0,43; 0,83]). In den meisten Subgruppen waren in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Vorteile für den Cabozantinib-Arm zu verzeichnen. Somit ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 2 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) aufgrund einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Von den 63 Patienten im Cabozantinib-Arm, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, hatten 44 Patienten (70%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 (n=37 von Grad 3-4 und n=7 von Grad 5). Von den 81 Patienten im Everolimus-Arm, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, hatten 55 Patienten (68%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis von CTCAE-Grad ≥ 3 (n=50 von Grad 3-4 und n=5 von Grad 5). Da somit in beiden Behandlungsarmen ein hoher Patientenanteil mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis hatte, wurde der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses der Endpunktkategorie Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptomkontrolle ist in der Krebstherapie ein bedeutendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Chang et al., 2000; Secord et al., 2015). Zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung sollten gemäß VerFO und AM-NutzenV klinische Studien berücksichtigt werden, die unter anderem den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität darstellen (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der METEOR-Studie an den Symptomskalen des für RCC spezifischen FKSI-19-Fragebogens und der VAS des generischen EQ-5D-Fragebogens gemessen. Die Fragebögen waren vor der ersten Dosis, sowie alle vier Wochen während der Studie bis Woche 25 und danach alle acht Wochen zu vervollständigen. Der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) stellt die finalen Ergebnisse beider Fragebögen dar.

FKSI-19 Total Score

Die Auswertungen des FKSI-19-Fragebogens basieren auf der ITT-Population und ergaben eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Die Analyse auf Basis des MMRM für den FKSI-19 Total Score zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g [95%-KI]: -0,13 [-0,29; 0,03]; p=0,1057). In der post hoc durchgeführten Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte) ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus (HR [95%-KI]: 1,15 [0,85; 1,54]; p=0,3705). Somit ist gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 2 (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) aufgrund der vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-19 Total Score, zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

EQ-VAS

Die EQ-VAS stellt ein generisches, quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse für die EQ-VAS auf Basis des MMRM herangezogen.

Die Auswertungen der EQ-VAS basieren auf der ITT-Population und ergaben analog zur FKSI-19 Total Score eine vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität unter den Behandlungen Cabozantinib und Everolimus. Die geschätzte Änderung der EQ-VAS gegenüber dem Baseline-Wert war unter Cabozantinib (LS mean: 1,32; Stabw: 17,275) und unter Everolimus (LS mean: 1,27; Stabw: 16,159) vergleichbar. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g [95%-KI]: -0,003 [-0,1603; 0,1544]; p=0,9704) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus. Somit ist gemäß AM-Nutzen V (§5 Absatz 7 Satz 5 (Bundesministerium der

Justiz (BMJ), 2014) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen an der EQ-VAS ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus nicht belegt.

Gesamtfazit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Everolimus wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert (Tabelle 4-I).

Tabelle 4-I: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich 	
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich • Gesamtansprechen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich 	
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering • Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • FKSI-19 Total Score Zusatznutzen nicht belegt • EQ-VAS Zusatznutzen nicht belegt 	

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; EQ-VAS: Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19

In der Gesamtschau ergeben sich fünf positive und ein negativer Effekt von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Die klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens ist oberstes Ziel der palliativen Therapie des fortgeschrittenen RCC und wird durch Cabozantinib im Vergleich zu

Everolimus signifikant verbessert. Durch die erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 1; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014)) ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Auch bei den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen zeigte Cabozantinib jeweils einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Everolimus. Beim Progressionsfreien Überleben ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Beim Endpunkt Gesamtansprechen ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2014) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen RCC dar (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5).

In der Endpunktkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zeigen sich positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist Cabozantinib nachteilig gegenüber Everolimus. Trotzdem zeigt sich kein höheres Risiko von Therapieabbrüchen im Cabozantinib-Arm. Ganz im Gegenteil, für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse liegt jeweils ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Darüber hinaus geht das Auftreten schwerer Nebenwirkungen nicht mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen am FKSI-19 Total Score und an der EQ-VAS, einher, welche in beiden Studienarmen vergleichbar ist. Das spricht dafür, dass die unter Cabozantinib auftretenden unerwünschten Ereignisse weder den Allgemeinzustand, das Wohlbefinden, noch die Teilnahme des Patienten am täglichen Leben in einem anderen Ausmaß als unter Everolimus beeinträchtigen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF ein erheblicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Der erhebliche Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus begründet sich auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der Abschwächung bzw. langfristigen Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen sowie der Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Everolimus bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei guter Verträglichkeit und ohne negative Beeinflussung der Lebensqualität das Fortschreiten

der Erkrankung wirksam aufhält und die Überlebenszeit verlängert. Der künftige Stellenwert von Cabozantinib im zugelassenen Anwendungsgebiet zeigt sich in den kürzlich aktualisierten Leitlinien der NCCN sowie der EAU, die Cabozantinib als eine gegenüber Everolimus zu bevorzugende Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach vorangegangener antiangiogentischer bzw. VEGFR-gerichteter Therapie empfehlen (European Association of Urology (EAU) et al., 2016; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016).

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

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

Tabelle 4-44: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Erheblicher Zusatznutzen
VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studien	Studientitel	Datenquelle
METEOR	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Studienpublikationen (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016), • Studienbericht (Exelixis International (UK) Ltd., 2015a) • Studienbericht Addendum (Exelixis International (UK) Ltd., 2016a) • Studienprotokoll (Exelixis International (UK) Ltd., 2014) • Statistischer Analyseplan (Exelixis International (UK) Ltd., 2015b) • Zusatzanalysen (Exelixis International (UK) Ltd., 2016b) • Studienregistereinträge (ICTRP Search Portal, 2015; ClinicalTrials.gov, 2016; EU-CTR, 2016; PharmNetBund, 2016)

4.7 Referenzliste

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

- [1] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2015. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Stand: September 2015.
- [2] Bianchi, M., Sun, M., Jeldres, C., et al. 2012. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23, 973-80.
- [3] Bundesministerium der Justiz (BMJ). 2014. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 27.03.2014. Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Aufgerufen am 04.07.2016].

- [4] Cella, D., Yount, S., Du, H., et al. 2006. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *The journal of supportive oncology*, 4, 191-9.
- [5] Cella, D., Yount, S., Brucker, P. S., et al. 2007. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 10, 285-93.
- [6] Cella, D., Li, J. Z., Cappelleri, J. C., et al. 2008. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 3763-9.
- [7] Chang, V. T., Hwang, S. S., Feuerman, M., et al. 2000. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*, 88, 1175-83.
- [8] Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., et al. 2015. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373, 1814-23.
- [9] Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., et al. 2016. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 17, 917-27.
- [10] ClinicalTrials.gov. 2016. A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma. . Verfügbar: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [11] de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., et al. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 13, 311-20.
- [12] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). 2013. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie. Stand: Februar 2013. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [13] Ebos, J. M. & Kerbel, R. S. 2011. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nature reviews. Clinical oncology*, 8, 210-21.
- [14] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 45, 228-47.
- [15] EU-CTR. 2016. A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14 [Aufgerufen am 17.08.2016].
- [16] European Association of Urology (EAU), Ljungberg, B., Bensalah, A., et al. 2016. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, limited text update March 2016. Verfügbar: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [17] European Medicines Agency (EMA). 1998. ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. Verfügbar:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [18] European Medicines Agency (EMA). 2008. Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [19] European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [20] European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25, iii49–iii56.
- [21] Exelixis International (UK) Ltd. 2014. Clinical Study Protocol XL184-308: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy (Data on file).
- [22] Exelixis International (UK) Ltd. 2015a. Clinical Study Report XL184-308: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy (Data on file).
- [23] Exelixis International (UK) Ltd. 2015b. Statistical Analysis Plan XL184-308: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy (Data on file).
- [24] Exelixis International (UK) Ltd. 2016a. Clinical Study Report Addendum XL184-308: Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy (Data on file).
- [25] Exelixis International (UK) Ltd. 2016b. Weitere Analysen XL184-308: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy (Data on file).
- [26] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axitinib Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 16. April 2015. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 30.06.2016 gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-059; Cabozantinib zur Behandlung des vorbehandelten Nierenzellkarzinoms. Stand: 26.07.2016.

- [29] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. Beratungsanforderung 2016-B-059, Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Hier: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion.
- [30] Gibney, G. T., Aziz, S. A., Camp, R. L., et al. 2013. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24, 343-9.
- [31] Gustafsson, A., Martuszczyk, D., Johansson, M., et al. 2009. Differential expression of Axl and Gas6 in renal cell carcinoma reflecting tumor advancement and survival. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15, 4742-9.
- [32] Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*, 91, 504-11.
- [33] ICTRP Search Portal. 2015. A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [34] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1. Stand: 21.11.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [35] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [36] iomedico AG 2015. Tumour registry advanced renal cell carcinoma RCC registry fifteenth interim report - 05/2015. 1-105.
- [37] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™), Stand: September 2016
- [38] Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., et al. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47, 207-14.
- [39] Motzer, R. J., Bacik, J., Murphy, B. A., et al. 2002. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20, 289-96.
- [40] Motzer, R. J., Bacik, J., Schwartz, L. H., et al. 2004. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22, 454-63.
- [41] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, Version 3. 2016.
- [42] Novartis Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Everolimus (Afinitor®). Stand: Mai 2016. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [43] Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*, 13 Suppl 2, 19-21.
- [44] Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., et al. 2011. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 755-60.
- [45] Petrelli, F. & Barni, S. 2013. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clinical genitourinary cancer*, 11, 385-9.
- [46] PharmNetBund. 2016. A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [47] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*, 33, 337-43.
- [48] Rankin, E. B., Fuh, K. C., Castellini, L., et al. 2014. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 13373-8.
- [49] Rao, D., Butt, Z., Rosenbloom, S., et al. 2009. A Comparison of the Renal Cell Carcinoma-Symptom Index (RCC-SI) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Journal of pain and symptom management*, 38, 291-8.
- [50] Rothrock, N. E., Jensen, S. E., Beaumont, J. L., et al. 2013. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16, 789-96.
- [51] Secord, A. A., Coleman, R. L., Havrilesky, L. J., et al. 2015. Patient-reported outcomes as end points and outcome indicators in solid tumours. *Nature reviews. Clinical oncology*, 12, 358-70.
- [52] Sennino, B. & McDonald, D. M. 2012. Controlling escape from angiogenesis inhibitors. *Nature reviews. Cancer*, 12, 699-709.
- [53] Shojaei, F., Lee, J. H., Simmons, B. H., et al. 2010. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer research*, 70, 10090-100.
- [54] Tumorregister München. 2006. Spezielle Auswertungen C64 Nierenkarzinom: Krankheitsbild. Stand: 01.09.2006. Verfügbar: http://tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C64_02_20091129_krank.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [55] Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*, 106, 494-504.
- [56] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.
- [57] Zhuang, S. H., Xiu, L. & Elsayed, Y. A. 2009. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 15, 395-400.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	12. August 2016
Zeitsegment	1946 to Present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006) ¹⁸

#	Suchbegriffe	Treffer
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	227.709
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	26.955
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephroma* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	45.319
4	exp Kidney Neoplasms/	65.197
5	1 or 2 or 3 or 4	233.386
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	314
7	(cometyx or cometriq).mp.	6
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	849217-68-1.rn.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	314
11	randomized controlled trial.pt. ¹⁸	428.654
12	randomized.mp. ¹⁸	692.557
13	placebo.mp.	181.126
14	11 or 12 or 13	743.611
15	5 and 10 and 14	11

¹⁸ Der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 (Wong et al., 2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomized“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	12. August 2016
Zeitsegment	1947 to 2016 August 11
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephro*) and (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or adenoma* or tumor* or neoplasm*)).mp.	327.595
2	exp kidney carcinoma/	55.474
3	(renal cell\$ or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adenocarcinoma* or renal cancer* or RCC).mp.	60.076
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/	113.300
5	1 or 2 or 3 or 4	337.525
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	1.619
7	(cometyx or cometriq).mp.	102
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
9	849217-68-1.rn.	1.093
10	6 or 7 or 8 or 9	1.621
11	(random\$ or double-blind\$.tw.	1.173.407
12	placebo\$.mp.	385.133
13	11 or 12	1.362.299
14	5 and 10 and 13	116

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	OID
Datum der Suche	12. August 2016
Zeitsegment	July 2016
Suchfilter	keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Treffer
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	7.062
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	434
3	(renal cell\$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	1.146
4	exp Kidney Neoplasms/	606
5	1 or 2 or 3 or 4	7.123
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	41
7	(cometyx or cometriq).mp.	0
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	0
9	6 or 7 or 8	41
10	5 and 9	4

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	12. August 2016
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 OR cometriq [Intervention]
Treffer	6

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12. August 2016
Suchstrategie	renal cell carcinoma OR kidney carcinoma OR urinary cancer [Condition] AND cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184 [Intervention]; ALL [Recruitment status]
Treffer	21

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12. August 2016
Suchstrategie	cabozantinib OR 849217-68-1 OR XL184 OR cometriq
Treffer	11
Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	12. August 2016
Suchstrategie	(((((((ASUINN=?"cabozantinib"? OR ASUSUPPCODE=?"cabozantinib"? OR ASUODESCNAME=?"cabozantinib"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"cabozantinib"? OR MEDPROD:MPNAME=?"cabozantinib"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"cabozantinib"?)) OR FT=?cabozantinib?) OR (ASUINN=?"XL184"? OR ASUSUPPCODE=?"XL184"? OR ASUODESCNAME=?"XL184"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"XL184"? OR MEDPROD:MPNAME=?"XL184"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"XL184"?)) OR FT=?XL184?) OR ASUCASNR="849217-68-1"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"cometriq"? OR MEDPROD:MPNAME=?"cometriq"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"cometriq"?)) OR FT=?cometriq?
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Entsprechend der Fragestellung wurde von den im Volltext gesichteten Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien folgender Artikel ausgeschlossen:

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Anonymous. 2016. Cabozantinib Approved for Renal Cell Carcinoma. Cancer Discovery, 6(6): OF3	Nicht E6: falscher Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Entsprechend der Fragestellung wurden die folgenden 37 Treffer ausgeschlossen:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT01100619	A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619	Nicht E2: falsche Intervention
[2]	NCT01688999	Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999	Nicht E5: falscher Studientyp
[3]	NCT01835158	Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[4]	NCT02496208	Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208	Nicht E2: falsche Intervention
[5]	NCT02761057	Cabozantinib-S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
WHO-ICTRP			
[6]	EUCTR2013-001001-91-BE	A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[7]	EUCTR2013-001001-91-PL	A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-PL	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[8]	NCT00215605	Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215605	Nicht E5: falscher Studientyp
[9]	NCT00596648	A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00596648	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[10]	NCT00704730	Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[11]	NCT00940225	Study of Cabozantinib (XL184) in Adults With Advanced Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00940225	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
[12]	NCT01100619	A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[13]	NCT01688999	Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688999	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[14]	NCT01708954	Erlotinib Hydrochloride and Cabozantinib-s-Malate Alone or in Combination as Second or Third Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708954	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[15]	NCT01709435	Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709435	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[16]	NCT01716715	Cabozantinib or Paclitaxel in Treating Patients With Persistent or Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716715	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[17]	NCT01811212	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811212	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[18]	NCT01835158	Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[19]	NCT01866410	Cabozantinib-S-Malate and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866410	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[20]	NCT01935934	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01935934	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[21]	NCT02036476	Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[22]	NCT02315430	Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Recurrent or Progressive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315430	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[23]	NCT02496208	Cabozantinib-s-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[24]	NCT02761057	Cabozantinib-S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 12.08.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057	Nicht E3: falsche Vergleichstherapie
EU-CTR			
[25]	2008-002320-29	Estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase 3 para evaluar la eficacia de XL184 frente a placebo en pacientes con cáncer medular tiroideo, no extirpable, localmente avanzado o metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[26]	2009-012964-14	A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[27]	2012-001426-99	A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[28]	2012-001834-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
[29]	2013-000762-11	A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxorubicin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[30]	2013-001001-91	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[31]	2013-003402-40	A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[32]	2014-004830-25	Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004830-25	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[33]	2015-002133-22	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002133-22	Nicht E2: falsche Intervention
[34]	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003436-13	Nicht E2: falsche Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ Verletztes Einschlusskriterium
PharmNet.Bund			
[35]	2013-001001-91	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 10.05.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[36]	2012-001834-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 10.05.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation
[37]	2008-002320-29	An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 10.05.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1: falsche Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-45 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-45 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-45 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie METEOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung des Effekts von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen mindestens einer systemischen VEGFR-TKI-Therapie hinsichtlich der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Gesamtansprechrate.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, 1:1 randomisiert, multizentrisch mit zwei parallelen Gruppen (Cabozantinib vs. Everolimus).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch bestätigtes klarzelliges Nierenzellkarzinom. 2. Vorliegen messbarer, durch den Prüfarzt nach RECIST Version 1.1 bestimmter Läsionen. 3. Patienten müssen wenigstens eine systemische gegen VEGFR-gerichtete TKI-Therapie (z. B. Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib oder Tivozanib) erhalten haben. Vorbehandlungen mit anderen Krebstherapien, einschließlich Zytokinen (z. B. Interleukin-2, Interferon-alpha), monoklonalen Antikörpern (z. B. Bevacizumab) und zytotoxischen Chemotherapien (außer Ausschlusskriterium 1) waren erlaubt. 4. Die folgenden Bedingungen gelten für diejenigen Patienten, deren letzte Krebstherapie eine VEGFR-TKI-Therapie war: <ol style="list-style-type: none"> a) Radiologisch dokumentierte Progression entweder während der Behandlung oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer mindestens vier Wochen lange dauernden Therapie. Radiologisch dokumentierte Progression wurde definiert als durch den Prüfarzt mittels Computertomografie oder Magnetresonanztomografie festgestellte, eindeutige Progression bestehender oder neu entwickelter Tumoraläsionen. b) Es mussten mindestens sechs Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen letzter Dosis der Vortherapie und Randomisierung liegen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Patienten durften nur unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Vortherapie stehen, von CTCAE-Grad ≤ 1 haben, es sei denn diese waren klinisch unbedeutend und/oder blieben stabil unter supportiver Therapie. 6. Mindestens 18 Jahre alt am Tag der Einverständniserklärung. 7. Karnofsky Performance Status (KPS) score $\geq 70\%$. 8. Ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion, basierend darauf, dass alle Kriterien zu folgenden Laborparametern im Zeitraum der letzten zehn Tage vor Randomisierung erfüllt waren: <ol style="list-style-type: none"> a) Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \text{ GI/l}$). b) Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \text{ GI/l}$). c) Hämoglobinwert von $\geq 9,0 \text{ g/dl}$ ($\geq 90 \text{ g/l}$). d) Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) $<$ dem dreifachen des oberen Normwerts. e) Bilirubin Gesamtwert \leq dem 1,5-fachen des oberen Normbereichs, $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$ ($\leq 51,3 \mu\text{mol/l}$) für Patienten mit Gilbert-Syndrom. f) Serumnüchtertriglyzeride $\leq 2,5$-faches des oberen Normalwertes und Gesamtcholesterin $\leq 300 \text{ mg/dl}$. Lipidsenkende Therapie war erlaubt. g) HbA1c $\leq 8\%$. Für Patienten mit Erkrankungen, die die Interpretation des HbA1c beeinflussen (z. B. Hämoglobin-Defekte), sollte die Nüchternglukose bei $\leq 160 \text{ mg/dl}$ liegen. h) Serumkreatinin $\leq 2,0$-faches des oberen Normalwerts oder geschätzter Kreatinin-Clearance (gemessen mit Cockcroft-Gault Formel) $\geq 30 \text{ ml/min}$. i) Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis (UPCR) $\leq 1 \text{ mg/mg}$; ($\leq 113,2 \text{ mg/mmol}$) Kreatinin oder 24-Stunden Urin-Protein $< 1\text{g}$. 9. Fähigkeit, die Protokollanforderungen zu verstehen und einzuhalten. Die schriftliche Einverständniserklärung musste unterschrieben worden sein. 10. Sexuell aktive, fruchtbare Patienten sowie deren Partner mussten zustimmen, medizinisch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>akzeptierte Verhütungsmethoden zu benutzen (z. B. Barrieremethoden einschließlich Kondom für Männer, Kondom für Frauen oder Diaphragma mit spermizidem Gel) während der Studie und bis vier Monate nach der letzten Dosis.</p> <p>11. Gebärfähige Frauen (definiert als prämenopausale Frauen, welche zur Schwangerschaft fähig sind, d. h. die eine Menstruation in den letzten zwölf Monaten hatten, ausgenommen derjenigen, die zuvor eine Hysterektomie hatten) durften zum Zeitpunkt des Screenings nicht schwanger sein. Frauen mit Amenorrhö, die in den letzten zwölf Monaten oder darüber hinaus keine Periode hatten, wurden als gebärfähig eingestuft, wenn die Amenorrhö möglicherweise auf vorausgehende Chemotherapie, Antiöstrogene, geringes Körpergewicht, Unterdrückung der Eierstockfunktion oder andere Gründe zurückzuführen war.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorbehandlung mit Everolimus oder einem anderen spezifischem oder selektivem TORC1/PI3K/AKT Inhibitor (z. B. Temsirolimus) oder Cabozantinib. 2. Erhalt jeglicher niedermolekularen Kinase-Inhibitoren einschließlich der sich in der Entwicklung befindenden Kinase-Inhibitoren im Zeitraum der letzten zwei Wochen vor Randomisierung. 3. Erhalt jeglicher (einschließlich der sich in der Entwicklung befindenden) Antikörper der Krebstherapie im Zeitraum der letzten vier Wochen vor Randomisierung. 4. Strahlentherapie für Knochenmetastasen im Zeitraum der letzten zwei Wochen oder eine andere externe Strahlentherapien im Zeitraum der letzten vier Wochen vor der Randomisierung. Systemische Behandlung mit Radionukliden im Zeitraum der letzten sechs Wochen vor der Randomisierung. Patienten mit klinisch relevanten, erheblichen, anhaltenden Komplikationen aus vorausgehenden Strahlentherapien waren nicht zugelassen. 5. Wissen über das Vorliegen von Hirnmetastasen oder kranial epiduraler Erkrankungen, außer diese waren angemessen anhand Strahlentherapie und/oder Chirurgie (einschließlich Radiochirurgie) behandelt und stabil im Zeitraum der letzten drei Monate vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Randomisierung. Patienten mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung neurologisch asymptomatisch gewesen sein und durften nicht unter einer Kortikosteroidtherapie gestanden haben.</p> <p>6. Begleitende gerinnungshemmende Arzneimittel in therapeutischer Dosis, mit oralen Antikoagulantien (z. B. Warfarin, direktes Thrombin, und Faktor-Xa-Inhibitoren) oder Thrombozyten-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel). Hinweis: Niedrig dosiertes Aspirin zur Kardioprotektion (nach Maßgabe der entsprechenden lokalen Leitlinien), niedrig dosiertes Warfarin (<1 mg/Tag) und niedermolekulare Heparine waren erlaubt. Gerinnungshemmung mit therapeutischen Dosen von niedermolekularem Heparin bei Patienten ohne radiologisch sichtbare Hirnmetastasen, welche mindestens zwölf Wochen vor Randomisierung eine gleichbleibende Dosierung von niedermolekularem Heparin erhalten hatten und keine Komplikation durch ein thromboembolisches Ereignis während der gerinnungshemmenden Therapie hatten, waren erlaubt.</p> <p>7. Kortikosteroidtherapie oder andere immunosuppressive Arzneimittel (außer inhalierte oder topische Kortikosteroide oder Kortikosteroide mit einer täglichen Dosierung <10 mg Prednison, die für andere Erkrankungen außer RCC verordnet worden waren). Patienten mit Hirnmetastasen, die systemische Kortikosteroide benötigten, waren nicht zugelassen.</p> <p>8. Patienten mit zwischenzeitlich auftretender oder vor kurzem vorliegender, unkontrollierter, bedeutender Krankheit, die folgende Bedingungen erfüllt, jedoch nicht auf diese Bedingungen beschränkt ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Herz-Kreislaufkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> i. dekompensierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association Stufe 3 oder 4), instabile Angina Pectoris, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen. ii. nicht kontrollierter Bluthochdruck trotz optimaler antihypertensiver Behandlung definiert als anhaltender Blutdruck >150 mmHg systolisch oder >100 mmHg diastolisch. iii. Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken, TIA), Myokardinfarkt oder andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ischämische oder thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) im Zeitraum der letzten sechs Monate vor der Randomisierung.</p> <p>b. Magen-Darm-Störungen einschließlich derer, die mit einem hohen Risiko für Perforation oder Fistelbildung assoziiert sind:</p> <p>i. Tumore, die in den Gastrointestinaltrakt eindringen, akute Magengeschwüre, entzündliche Darmerkrankungen, Divertikulitis, Cholezystitis, symptomatische Cholangitis oder Appendizitis, akute Pankreatitis oder akuter Verschluss des Pankreasganges oder des Gallenweges oder des Magenausganges.</p> <p>ii. Abdominale Fistel, gastrointestinale Perforation, Darmverschluss oder intraabdominale Abszesse im Zeitraum der letzten sechs Monate vor der Randomisierung. Die komplette Abheilung des intra-abdominalen Abszesses musste vor Randomisierung bestätigt werden.</p> <p>c. Klinisch relevante Hämaturie, Bluterbrechen oder Bluthusten >0,5 Teelöffel (2,5 ml) rotes Blut, oder Vorgeschichte einer relevanten Blutung (z. B. Lungenblutungen) im Zeitraum der letzten drei Monate vor der Randomisierung.</p> <p>d. Kavitierende pulmonale Läsionen oder bekannte endobronchiale Krankheitsmanifestierung</p> <p>e. Invasive Läsionen der wesentlichen pulmonalen Blutgefäße</p> <p>f. Andere klinisch relevante Störungen:</p> <p>i. Aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erforderlich machte, Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV), mit AIDS assoziierte Erkrankungen oder Infektionen mit chronischer Hepatitis B oder C.</p> <p>ii. Ernste, nicht heilende Wunden/ Geschwüre/Knochenbrüche</p> <p>iii. Malabsorptions-Syndrom</p> <p>iv. Nicht kompensierte/symptomatische Hypothyreose</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> v. Moderate und schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh B oder C) vi. Bedarf einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse vii. Vorangegangene Organtransplantation <p>9. Operationen größeren Ausmaßes (z. B. Magen-Darm-Chirurgie, Entfernung oder Biopsie von Hirnmetastasen) im Zeitraum der letzten zwei Monate vor der Randomisierung. Nach größeren Operationen muss die vollständige Wundheilung mindestens einen Monat, nach kleineren Operationen (z. B. einfache Exzision, Zahnextraktion) mindestens zehn Tage vor der Randomisierung eingetreten sein. Patienten mit klinisch erheblichen, anhaltenden Komplikationen aus vorausgehenden Therapien waren nicht zugelassen.</p> <p>10. Korrigiertes QT Intervall >500 ms (berechnet durch die Fridericia Formel) im Zeitraum der letzten zehn Tage vor der Randomisierung. Es wurden drei EKG-Messungen durchgeführt, aus denen der Durchschnittswert ≤500 ms sein musste.</p> <p>11. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>12. Unfähigkeit, Tabletten oder Kapseln zu schlucken.</p> <p>13. Zuvor diagnostizierte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber der Komponenten der Studienmedikation.</p> <p>14. Diagnose einer anderen Malignität im Zeitraum der letzten zwei Jahre vor der Randomisierung, ausgenommen oberflächlicher Hautkrebserkrankungen oder lokalisierter geringgradiger Tumore, die als geheilt erachtet, und ohne systemische Therapie behandelt wurden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie in 173 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren):</p> <p>Vereinigte Staaten (70), Deutschland (18), Australien (14), Kanada (14), Spanien (13), Großbritannien (13), Frankreich (11), Italien (10), Belgien (7), Niederlande (4), Polen (4), Südkorea (4), Russland (4), Türkei (4), Österreich (3), Tschechische Republik (3), Dänemark (3), Irland (3), Portugal (3), Schweden (3), Taiwan (3), Chile (2), Argentinien (2), Slowakei (2), Ungarn (2), Finnland (2)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	<p>Randomisierte Phase:</p> <p>Cabozantinib-Arm:</p> <p>60 mg Cabozantinib, einmal täglich, oral</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	Everolimus-Arm: 10 mg Everolimus, einmal täglich, oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS). Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt Progressionsfreies Überleben beruht, wurden durch ein verblindetes unabhängiges radiologisches Komitee anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Gesamtansprechrates (objective response rate, ORR) (bewertet durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) • Veränderung der Knochenaufnahmen • Sicherheit und Verträglichkeit • Pharmakokinetik von Cabozantinib • Veränderung der durch Nierenkarzinom bedingten Symptome, anhand des FKSI-19-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Veränderung der Mobilität, Selbstversorgung, allgemeiner Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden, Ängste/Depressionen und allgemeiner Gesundheitszustand erhoben anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Anteil der Patienten mit nach der Randomisierung auftretenden skelettassoziierten Ereignissen • Zusammenhang zwischen Baseline und Veränderungen von Plasma-Biomarkern, Serum-Knochenmarkern, Serumkalzium und zirkulierenden Tumorzellen durch die Behandlung und/oder das klinische Ergebnis. • Inanspruchnahme von Nutzung der Gesundheitsleistungen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokolländerungen 1.0 vom 17.04.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer Erhaltungsphase zur Behandlungsphase, wenn genügend Daten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhoben, um Endpunkte adäquat erheben zu können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten der Studienpopulation, die eine vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2 erhalten hatten, auf maximal 10% (entspricht ca. 65 Patienten) beschränkt. • Ergänzung der zusätzlichen Endpunkte: Veränderung des Knochenscans und Veränderung des Serumkalziums im Vergleich zur Baseline. • Abklärungen des Auftretens und der Erhebung zum korrigierten QT Intervall hinzugefügt. • Abklärungen der Zeitpunkte und Bewertungen der Tomografie hinzugefügt. • Länderspezifische Änderungen aus Italien (A 0.4) hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde für die Endpunkte PFS und OS separat bestimmt:</p> <p>Fallzahlbestimmung für PFS:</p> <p>Es werden 259 Patienten mit Ereignis Progression benötigt, dass ein 2-seitiger Log-Rank-Test mit Signifikanzniveau von 5% und einer statistischen Power von 90% einen Unterschied, d. h. ein HR von 0,667 (50%-ige Verbesserung), zwischen den Behandlungsgruppen Cabozantinib und Everolimus entdeckt. Dies entspricht einer hypothetischen Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 5 Monaten im Everolimus-Arm gegenüber 7,5 Monaten im Cabozantinib-Arm.</p> <p>Fallzahlbestimmung für OS:</p> <p>Es werden 408 Todesfälle benötigt, dass ein 2-seitiger Log-Rank-Test mit Signifikanzniveau von 4% und einer statistischen Power von 80% einen Unterschied, d. h. ein HR von 0,75 (33,3%-ige Verbesserung), zwischen den Behandlungsgruppen Cabozantinib und Everolimus entdeckt. Dies entspricht einer hypothetischen Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Everolimus-Arm gegenüber 20 Monaten im Cabozantinib-Arm.</p> <p>Mit Annahme eines durchschnittlichen Hinzukommens von 32 Patienten pro Monat und einem Randomisierungsverhältnis von 1:1, wurden insgesamt 650 Patienten (325 pro Behandlungsarm) benötigt, um die erforderliche Anzahl an Ereignissen des Endpunkts OS (d. h.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Todesfälle) innerhalb der geplanten Studiendauer zu beobachten.</p> <p>Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der PITT-Population (bestehend aus den ersten 375 randomisierten Patienten). Die Verwendung dieser Analysepopulation war präspezifiziert, um mögliche Verzerrungen durch eine zu hohe Gewichtung von Patienten mit frühen Progressen zum Zeitpunkt der primären Analyse bei der ersten Interimanalyse zu vermeiden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Angabe zu Interanalysen gemäß statistischen Analyseplans (SAP v3):</p> <p>Es ist eine (einmalige) Interimanalyse für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben geplant, welche zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben durchgeführt wird. Die Analyse soll auf der kompletten ITT-Population, die zu diesem Zeitpunkt vorhanden ist, stattfinden. Es wird angenommen, dass dies der Fall ist, wenn 33% (135/408 Todesfälle) der für die finale Analyse geplanten Ereignisse aufgetreten sind. Die Kontrolle des Fehlers erster Art erfolgt durch Anwendung der alpha spending Funktion nach Lan-DeMets O'Brien-Fleming.</p> <p>Im August 2015 entschied Exelixis eine zweite, ungeplante Interimanalyse für Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 31. Dezember 2015 durchzuführen. Dies bedeutet eine Beobachtung von mindestens zwölf Monaten nach dem Zeitpunkt des Einschlusses des letzten Patienten in die Studie und sieben Monate zusätzliche Nachbeobachtung nach der ersten Interimanalyse. Die Kontrolle des Fehlers erster Art bleibt durch die Anwendung der alpha spending Funktion auch für die ungeplante Interimanalyse aufrechterhalten.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib oder Everolimus. Die Studienzentren verwendeten hierfür ein IVRS oder IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierte Randomisierung nach den Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) • Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF). Prognostische Kriterien gemäß Version 2004 (für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vortherapierte Patienten) waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol/l (>10 mg/dl) ○ Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes (<13,0 g/dl für Männer und <11,5 g/dl für Frauen) ○ Karnofsky performance status <80%
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IVRS/IWRS gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IVRS/IWRS abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nein b) nein c) nein</p> <p>Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS):</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie. Die primäre, präspezifizierte Analyse war nach dem Auftreten von mindestens 259 Ereignissen (Tod oder Progression) in der PITT-Population und dem Einschluss aller 650 geplanten Patienten der ITT-Population durchzuführen. Die PITT-Population besteht aus den ersten 375 Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.</p> <p>Die Dauer des PFS war als die Zeit von der Randomisierung bis zum Progress, bewertet durch ein verblindetes IRC anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1), oder bis zum Tod definiert (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).</p> <p>Dauer des progressionsfreien Überlebens [Monate]</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>= (frühestes Datum von Tod, Progress oder Zensierung – Datum Randomisierung +1)/30,4375</p> <p>Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der Studienarme wurde für den primären Endpunkt mit einem stratifizierten Log-Rank-Test und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren dieselben, die auch hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden. Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das ebenfalls hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert war, durchgeführt.</p> <p>Die Ablehnung der Nullhypothese sowie die Inferenz, dass das progressionsfreie Überleben im Cabozantinib-Arm besser war als im Everolimus-Arm, war bei einem HR <1 in Verbindung mit einem statistisch signifikanten p-Wert des Log-Rank-Test vorgesehen.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen ITT-Population (alle randomisierten Patienten) war geplant.</p> <p>Gesamtüberleben (OS):</p> <p>Die primäre Analyse des Endpunkts OS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dies sind alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.</p> <p>Dauer Gesamtüberleben = (Datum Tod oder Zensierung – Datum Randomisierung) +1</p> <p>Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem letzten Zeitpunkt zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert wurde, rechtszensiert.</p> <p>Der formale Hypothesentest wurde auf Basis der ITT-Population anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt und für die PITT-Population wiederholt. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren die hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren, Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF).</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das HR wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells, das hinsichtlich derselben Faktoren wie der Log-Rank-Test stratifiziert wurde, berechnet.</p> <p>Der Überlebensstatus der Patienten wurde zu allen geplanten Visiten und nach der Post-Treatment-Follow-Up-Visite alle 8 Wochen (±7 Tage)</p>

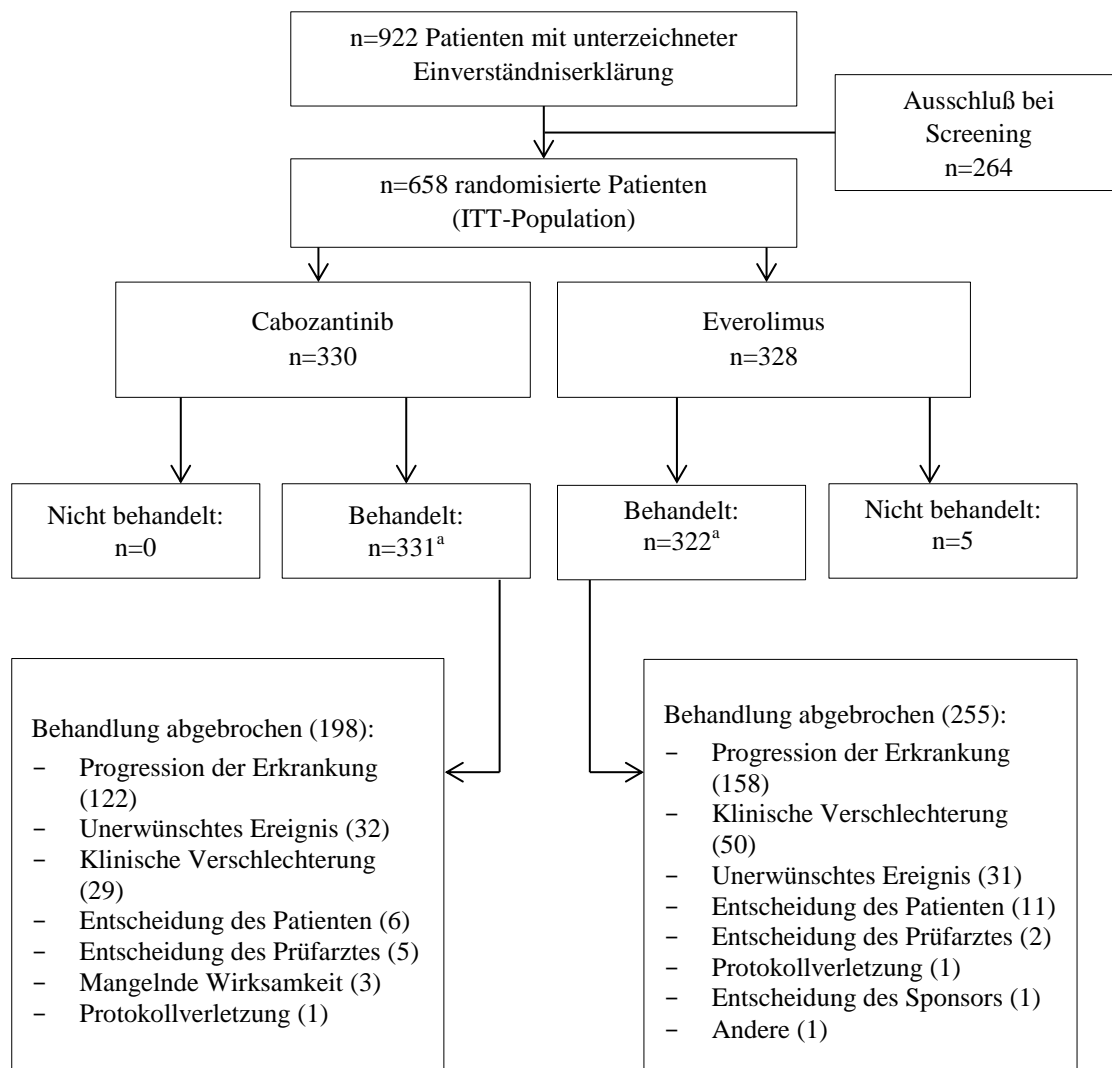
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestimmt. Patienten wurden bis zum Tod, dem Rückzug der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des Sponsors die Datenerfassung zu beenden, nachverfolgt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der PITT-Population (die ersten 375 Patienten, die randomisiert wurden) war geplant.</p> <p>Gesamtansprechrates (ORR): Die Gesamtansprechrates war der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline, deren bestes Ansprechen bis zum Datenschnitt durch das IRC anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) als komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) bewertet wurde, sofern sich diese Bewertung auch bei einer nachfolgenden Visite ≥ 28 Tage später bestätigte.</p> <p>In die Berechnung des besten Ansprechens wurden ausschließlich Tumorbewertungen, die vor der Zensurierung eines Patienten entsprechend der Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgten, einbezogen. Für die primäre Analyse wurde die ITT-Population herangezogen, zusätzlich wurde die PITT-Population betrachtet. Patienten ohne Post-Baseline-Bewertungen des Tumoransprechens wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Der präspezifizierte Hypothesentest zum Vergleich der Gesamtansprechrates zwischen den Studienarmen wurde anhand eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,01 durchgeführt. Für den Punktschätzer des Gesamtansprechens wurden Konfidenzintervalle mit der exakten Methode berechnet. Darüber hinaus wurde die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (definiert als die Summe der Durchmesser der Zielläsionen) anhand eines Waterfall-Plots sowohl auf Basis der ITT- als auch auf Basis der PITT-Population dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte OS und PFS wurden die Cox-Regressionsmodelle bezüglich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung adjustiert.</p> <p>Für die Endpunkte OS, PFS und ORR wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Faktoren durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (<65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Region (Pazifik-Asien vs. Europa vs. Südamerika vs. Nordamerika). • Anzahl der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikofaktoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(günstig (0) vs. intermediär (1) vs. schlecht (2-3))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status berechnet aus Karnofsky-Status (0 vs. 1 vs. ≥ 2) • Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) • Ethnische Zugehörigkeit (nicht-weiß vs. weiß) • Heng-Kriterium (Anzahl der Risikofaktoren) (niedriges Risiko (0) vs. intermediäres Risiko (1-2) vs. hohes Risiko (3-6)) • Vorausgegangene Nephrektomie (ja vs. nein) • Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (<1 Jahr vs. ≥ 1 Jahr) • Behandlungsdauer unter der ersten VEGFR-TKI-Therapie (<6 Monate vs. ≥ 6 Monate) • Zeit von Beginn der letzten VEGFR-TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress (<3 Monate vs. ≥ 3 Monate) • Vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren PD-1 oder PD-L1/L2 (ja vs. nein) • Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (IRC-Bewertung zur Baseline) (<Median vs. \geqMedian) • Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥ 3) • Lungenmetastasen (ja vs. nein) • Lebermetastasen (ja vs. nein) • Hirnmetastasen (ja vs. nein) • Knochenmetastasen (mittels CT oder MRT bestimmt) (ja vs. nein) • Viszeralmetastasen (ja vs. nein) • Viszeral- und Knochenmetastasen (ja vs. nein) • Tumor MET-IHC-Status (hoch vs. niedrig) <p>Schließlich wurden (ebenfalls bezüglich der Endpunkte OS, PFS und ORR) die Subgruppen betrachtet, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie bzw. • Pazopanib als einzige vorausgegangene VEGFR-TKI-Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten. Diese beiden Populationen stellen keine im statistischen Analyseplan präspezifizierte Subgruppenfaktoren dar und wurden lediglich zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Cabozantinib: n=330; Everolimus: n=328 b) Cabozantinib: n=331*; Everolimus: n=322* c) ITT-Population: Cabozantinib: n=330; Everolimus: n=328 PITT-Population: Cabozantinib: n=187; Everolimus: n=188 *In der Safety-Population befanden sich 331 Patienten unter Cabozantinib (1 Patient des Everolimus-Arms erhielt Cabozantinib) und 322 Patienten unter Everolimus (5 Patienten des Everolimus-Arms wurden randomisiert, erhielten jedoch keine Behandlung).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 08. August 2013 in die Studie eingeschlossen. Randomisierung des letzten Patienten der ITT-Population war am 24. November 2014. Die erste (geplante) Interimanalyse fand am 22. Mai 2015 statt. Die zweite (ungeplante) Interimanalyse fand am 31. Dezember 2015 statt. Die Patienten werden bezüglich Überleben und Safety nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist laufend. Die Rekrutierung ist abgeschlossen.
<p>a: nach CONSORT 2010. AIDS: Acquired immune deficiency syndrome; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomografie; CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: Messinstrument der EuroQoL-Forschungsgruppe zur Bestimmung der Lebensqualität; FKSI-19: Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-19; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard ratio; IRC: Unabhängiges radiologisches Komitee; ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interactive voice record system; IWRS: Interactive web response system; KPS: Karnofsky performance status; MET-ICH: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-1: Programmed cell death-protein 1; PD-L: Programmed cell death ligand; PFS: Progressionsfreies Überleben; PITT: Primary endpoint</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		intention-to-treat; PR: Teilweises Ansprechen; RCC: Nierenzellkarzinom; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SAP: Statistischer Analyseplan; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UPCR: Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis; VEGFR-TKI: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor

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



a: ein Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib

Abbildung 4-19: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (ITT-Population)

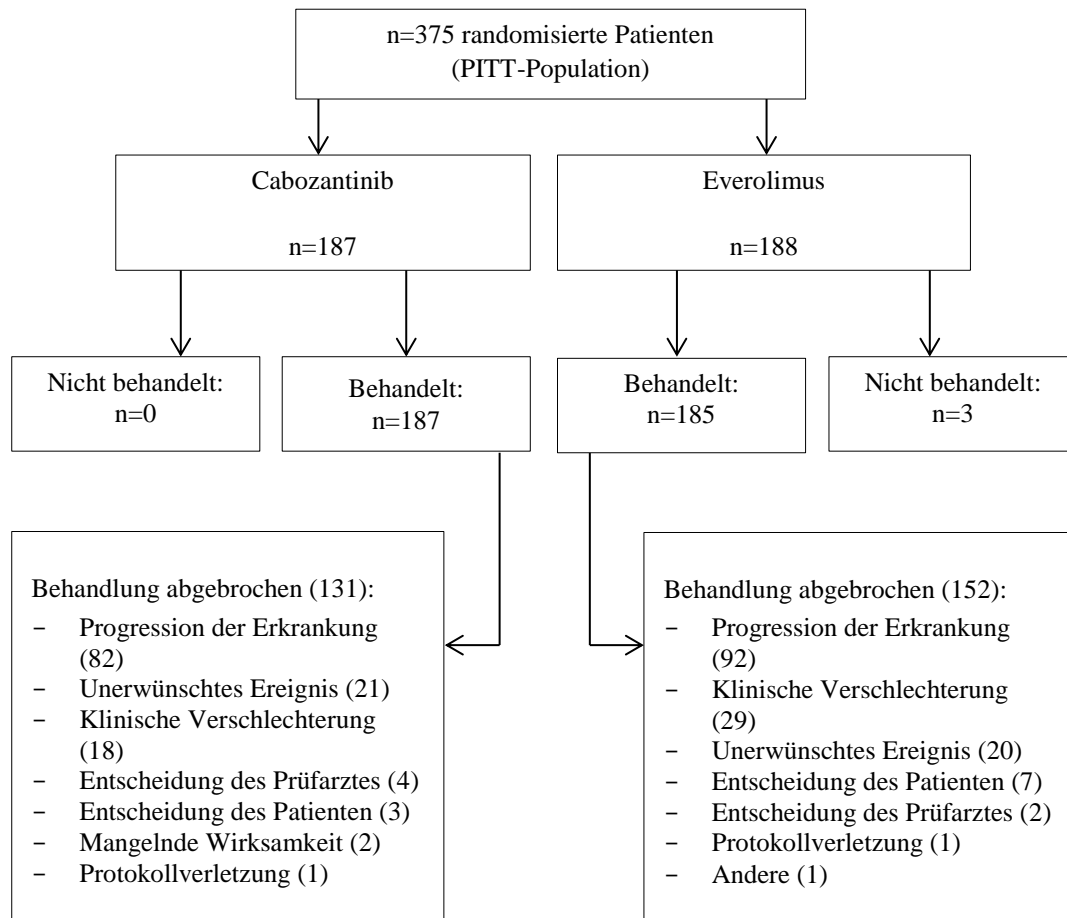


Abbildung 4-20: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie METEOR (PITT-Population)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-46 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie METEOR

Studie: METEOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	METEOR (NCT01865747); XL184-308

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Zwar handelt es sich bei der METEOR-Studie um eine offene Studie. Allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt Progressionsfreies Überleben beruht, durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben liegen sowohl Ergebnisse zur PITT- als auch zur ITT-Population vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Tumorbewertung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Zwar handelt es sich bei der METEOR-Studie um eine offene Studie. Allerdings wurden die Bewertungen des Tumoransprechens durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die wichtigsten Auswertungen basieren auf schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, und sind aufgrund der klar definierten und objektiven Kriterien für solche Ereignisse trotz der mangelnden Verblindung der Patienten und Prüfarzte als unverzerrt zu betrachten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, um bei inakzeptabler Toxizität oder nach Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jederzeit die entsprechende medizinisch adäquate Dosisanpassung der Studienmedikation vornehmen zu können.

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch die Patienten selbst; diese waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte auf Basis der ITT-Population. Jedoch sank die Rücklaufquote beider Fragebögen (FKSI-19 und EQ-5D) im Everolimus-Arm bis Woche 20 und im Cabozantinib-Arm bis Woche 32 jeweils auf ca. 50% der ursprünglichen Patientenzahl. Somit war eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht vollumfänglich möglich.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
